

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg**

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

**Prävalenz, Charakteristika und prognostischer Einfluss von
Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel während der
Index-Hospitalisierung nach akut dekompensierter
Herzinsuffizienz und 1 Jahr nach Entlassung**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Constanze Jung

aus Bonn

Würzburg, September 2022

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

Korreferent: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Stefan Unterecker

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2023

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Herzinsuffizienz	2
1.1.1 Definition und Epidemiologie der Herzinsuffizienz	2
1.1.2 Formen und Schweregrad der Herzinsuffizienz	3
1.1.3 Akut dekompensierte Herzinsuffizienz	5
1.1.4 Herzinsuffizienz als Systemerkrankung	8
1.2 Bedeutung der Komorbiditäten	10
1.2.1 Anämie	10
1.2.2 Niereninsuffizienz	11
1.2.3 Eisenmangel	13
1.3 Fragestellungen	15
2. Material und Methoden	17
2.1 Studiendesign	17
2.1.1 „Acute Heart Failure Registry“ Würzburg	17
2.1.2 Studienpopulation	18
2.1.3 Patientenselektion – Eigene Studienpopulation	19
2.2 Ethik und Datenschutz	21
2.3 Datenerhebung	21
2.3.1 Daten-Import und -Export	22
2.3.2 Intrahospitale Zustandsverschlechterung	24
2.3.3 Rehospitalisierung und Überleben	25
2.3.4 Laboranalysen	25
2.4 Definitionen	26
2.5 Datenanalyse und Statistik	27

2.5.1 Deskriptive Daten	27
2.5.3 Statistik	28
2.5.4 Poisson-Verteilungs-Modell	28
2.5.5 Prognostische Analysen	30
3. Ergebnisse	31
I: Bei Aufnahme ins Krankenhaus	31
3.1 Studienpopulation	31
3.1.1 Patientencharakteristika	31
3.1.2 Hämoglobin, eGFR und Parameter des Eisenstoffwechsels	37
3.2 Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Aufnahme	38
3.2.1 Individuelle Prävalenz der Komorbiditäten	38
3.2.2 Individuelle Prävalenz der Subtypen des Eisenmangels	39
3.2.3 Kombinierte Prävalenzen der Komorbiditäten	40
II: Intrahospitalphase	42
3.3 Mortalität im Krankenhaus	42
3.4 Veränderungen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel während des stationären Aufenthalts	43
3.4.1 Veränderung der Komorbiditäten während der Hospitalisierung	44
3.4.2 Veränderung in der Prävalenz der Subtypen des Eisenmangels	45
3.5 Veränderung des Eisenstatus während des stationären Aufenthalts	46
3.5.1 Eisenstatus insgesamt	46
3.5.2 Subtypen des Eisenmangels	46
3.6 Veränderungen des Eisenstatus und deren Assoziation mit Inflammation und Schweregrad der Herzinsuffizienz	51
3.6.1 nach Phänotyp der Herzinsuffizienz	51

3.6.2 nach Veränderungen des Ferritins	53
3.7 Einfluss von Hämoglobin, eGFR und Ferritin als Marker für Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf intrahospitale Zustandsverschlechterungen	56
3.7.1 Inzidenz der intrahospitalen Zustandsverschlechterungen	56
3.7.2 Zustandsverschlechterung jeder Ursache	57
3.7.3 Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptome/-Zeichen (WHF)	60
3.7.4 Verschlechterung der Nierenfunktion (WRF)	63
3.8 Einfluss von Hämoglobin, eGFR und Ferritin auf die Dauer der Index Hospitalisierung	66
III: 1 Jahres Follow-Up	68
3.9 Prognostischer Einfluss von Hämoglobin, eGFR und Ferritin als Marker für Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf Mortalität/Rehospitalisierung	68
4. Diskussion	75
4.1 Gemeinsames Auftreten von Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Anämie und Eisenmangel im Gesamtkollektiv	76
4.2 Intrahospitale Veränderungen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel – Unterschiede der Herzinsuffizienz-Phänotypen	78
4.3 Veränderung des Eisenstatus und dessen Korrelation mit Inflammation und Schweregrad der Herzinsuffizienz	80
4.4 Prognostische Relevanz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel	82
4.4.1 Intrahospitale Zustandsverschlechterungen	82
4.4.2 Dauer des stationären Aufenthalts	83
4.4.3 1-Jahresprognose	84
4.5 Stärken und Limitationen	86

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick	87
5. Zusammenfassung	88
6. Literaturverzeichnis	90

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis	
II Abbildungsverzeichnis	
III Tabellenverzeichnis	
IV Danksagung	
V Lebenslauf	
VI Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen	

1. Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist der häufigste Grund für einen Krankenhausaufenthalt in Deutschland für Patienten ≥ 65 Jahre. (1, 2) Dies stellt eine wachsende Herausforderung an das Gesundheitssystem dar. Bis zu 96% dieser Patienten weisen zusätzlich mindestens eine Komorbidität bei stationärer Aufnahme auf. (3) Die Behandlung der Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz wird zunehmend als eine Schlüsselkomponente in der ganzheitlichen Behandlung angesehen, weil sie den Krankheitsverlauf beschleunigen und die Prognose verschlechtern können. Auch aufgrund des demographischen Wandels der Gesellschaft rückte die Multimorbidität in den letzten Jahren immer weiter in den Fokus. (4) Nicht-kardiale Komorbiditäten wie Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel sind bei der Herzinsuffizienz besonders häufig vertreten und mit einer Verschlechterung der Prognose verbunden. (5) Angaben zu deren Prävalenzen variieren in der Literatur.

Gegenwärtig gibt es keine Studien, die den individuellen und kumulativen Einfluss von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf intrahospitale Zustandsverschlechterungen und die Dauer des stationären Aufenthalts untersuchen. Bislang wurde auch die Veränderung dieser Komorbiditäten während der Index Hospitalisierung aufgrund einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz und ihr prognostischer Einfluss auf Mortalität/Rehospitalisierung nicht systematisch analysiert. Ebenso ist auch wenig zur Assoziation des Eisenmangels mit der chronischen Inflammation im Kontext der akuten Dekompensation bekannt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, ein besseres Verständnis der Prävalenz und des intrahospitalen sowie prognostischen Einflusses von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel als Komorbiditäten der Herzinsuffizienz zu entwickeln. Darüber hinaus werden Zusammenhänge zwischen Inflammation und Eisenmangel nach akuter kardialer Dekompensation im Verlauf untersucht.

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition und Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz beschreibt die Unfähigkeit des Herzens den restlichen Körper mit ausreichend Blut und somit Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel in Ruhe und unter Belastung zu ermöglichen. (6) Klinisch gesehen wird die Herzinsuffizienz als ein Syndrom mit typischen Symptomen (Dyspnoe – unter Belastung oder in Ruhe, verminderte Leistungsfähigkeit, Fatigue) und Zeichen (Stauung der Jugularvenen, Lungenrasseln, periphere Ödeme) charakterisiert, welchem eine strukturelle und/oder funktionelle kardiale Anomalie zugrunde liegt. Dies führt wiederum zu einem erniedrigten kardialen Output und/oder einem erhöhten intrakardialen Druck. (4) Die aktuelle Definition beschränkt sich auf die Stadien der Herzinsuffizienz mit klinischen Symptomen. Dennoch gibt es auch asymptomatische strukturelle und/oder funktionelle kardiale Dysfunktionen, welche als Vorboten der Herzinsuffizienz zu werten sind. (4)

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz ist sehr variabel und oftmals schwierig zu eruieren. In den westlichen Ländern sind koronare Herzerkrankung (KHK) oder eine Kombination aus KHK und Bluthochdruck in über 90% ursächlich. Andere nicht-ischämische Ursachen sind Kardiomyopathie, Klappenerkrankungen, angeborene Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen wie das Vorhofflimmern oder ein Perikarderguss. (7) Weitere Risikofaktoren, die eine Herzinsuffizienz begünstigen, sind Adipositas, Bewegungsmangel, Alkohol, Rauchen, Diabetes mellitus, Nierenerkrankung und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). (8)

Bereits heute sind circa 6% der Erwachsenen bzw. 4% aller Deutschen von der Diagnose Herzinsuffizienz betroffen. (9) Zudem nimmt die Prävalenz auch mit dem Alter zu. Während Personen unter 40 Jahren nur zu <1% an Herzinsuffizienz leiden, sind es bei den über 80-Jährigen bereits >10%. (10) Ebenso steigt die Inzidenzrate mit dem Alter bei 55- bis 64-Jährigen von 1,4 pro 1000 Personen pro Jahr auf 21 pro 1000 Personen pro Jahr bei über 65-Jährigen und auf 44 pro 1000 Personen pro Jahr bei über 90-Jährigen. (11, 12) Trotz stabiler Inzidenzraten wird die Prävalenz der Herzinsuffizienz in den nächsten Jahren aufgrund des demographischen Wandels der Gesellschaft sowie

durch optimierte Therapiemaßnahmen kardiologischer Erkrankungen steigen. (13) Die Hillingdon Studie bestätigte ebenfalls eine altersabhängige Inzidenz. (14)

Die Herzinsuffizienz als progrediente Erkrankung birgt hohe Kosten für das Gesundheitssystem. Das Risiko eines 55-Jährigen im Laufe des restlichen Lebens an einer symptomatischen Herzinsuffizienz zu erkranken, beläuft sich auf 30%. (12) Ferner trägt die Herzinsuffizienz zu 1-2% der gesamten Gesundheitskosten in industrialisierten Ländern bei. (15) Dies liegt zum einen an der hohen Hospitalisierungsrate aufgrund der rezidivierenden Dekompensationen. Eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ist mit 22% höher als die Rate für akute Myokardinfarkte, Schlaganfälle und Lungenerkrankungen. Zum anderen sind aber auch die hohen Rehospitalisierungsraten nach einer Index Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ursächlich für die große gesundheitsökonomische Rolle der Herzinsuffizienz. Die Mehrheit der Patienten wird mindestens einmal hospitalisiert, während mehr als die Hälfte mindestens 3-mal innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose erneut stationär aufgenommen werden muss. Dabei hat nur knapp die Hälfte dieser Rehospitalisierungen kardiovaskuläre Gründe. Die nicht-kardiovaskuläre Krankenhausaufenthalte der Herzinsuffizienz Patienten, welche durch die hohe Komorbiditäten-Rate zustande kommen, tragen ebenso zu den hohen Gesundheitskosten bei. (16)

Trotz der Therapiefortschritte der letzten Jahre endet die Herzinsuffizienz weiterhin häufig letal. (12, 17, 18) Einige Studien belegten sogar, dass die Mortalität nach Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz höher als bei den meisten Krebserkrankungen war. (15, 19) Die 1-Jahres-Überlebensrate nach einer Herzinsuffizienz Diagnose betrug laut Hillingdon-Studie 70% und nach 5 Jahren 35%. Auch in der Rotterdam-Studie überlebten nur 63% das erste Jahr und 35% die ersten 5 Jahre nach Diagnose. (12, 14) Besonders hoch waren mit 10-20% vor allem die Mortalitätsraten in den ersten 30 Tagen nach Entlassung. (8)

1.1.2 Formen und Schweregrad der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz wird anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in verschiedene Phänotypen unterteilt. Die systolische Herzinsuffizienz zeigt eine reduzierte LVEF, in den meisten Studien als EF <40% definiert, und daher auch

Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) genannt. Die diastolische Herzinsuffizienz, der eine Füllungsstörung zugrunde liegt, hat eine erhaltene LVEF, meist als $EF \geq 50\%$ definiert, und auch als Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) bezeichnet. Diese Unterscheidung nach funktioneller Störung ist wichtig, da die verschiedenen Phänotypen nicht nur eine unterschiedliche klinische Charakteristik (Demographik, Symptome und Komorbiditäten) aufweisen, sondern auch die zugrundeliegende Ätiologie der Herzinsuffizienz verschieden ist. (4) Während HFrEF Patienten öfter an ischämischen Herzerkrankungen leiden und erhöhte natriuretische Peptide zeigen, sind Patienten mit HFpEF häufiger älter, weiblich, haben mehr Komorbiditäten und zeigen erhöhte inflammatorische Biomarker sowie Zeichen endothelialer Verletzungen. (20-23) Insgesamt sind die Morbidität, Mortalität und Hospitalisierungsraten beider Gruppen vergleichbar, allerdings finden sich bei Patienten mit HFpEF öfter Rehospitalisierungen aufgrund nicht-kardiovaskulärer Gründe. (24)

Seit den neuen Leitlinien 2016 gibt es eine dritte Gruppe mit einer EF von 40-49%, welche den bisherigen „Graubereich“ definiert und als Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Pumpfunktion (HFmrEF) bezeichnet wird. Diese Gruppe, welche auch in den Leitlinien 2021 noch beständig ist, soll nicht als neue Entität verstanden werden, ermöglicht aber neuen Studien den Fokus auf die Behandlung dieser Patienten mit einer EF von 40-49% zu legen. (20) Die bisherigen Grenzwerte der EF für die Phänotypen sind auch keine Evidenz-basierten Empfehlungen, sondern beruhen ausschließlich auf den häufig gewählten Einschlusskriterien der Studien. Die Mehrheit der Studien zeigten jedoch, dass die Pathophysiologie und Therapieeffekte der HFmrEF Patienten mehr der HFrEF als der HFpEF Gruppe ähnelt. (25-27) Butler et al. stellten die These auf, dass HFmrEF kein eigenes symptomatisches und pathophysiologisches Muster zeigt und der Grenzwert für HFrEF daher von 40% auf 50% angehoben werden sollte. (20)

Auch eine Differenzierung anhand der betroffenen Herzhälfte ist möglich. Zu unterscheiden ist eine Linksherz-, Rechtsherz- und Globalinsuffizienz.

Auf Empfehlung der New York Heart Association (NYHA) können die verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz orientierend nach Leistungsfähigkeit in 4 Gruppen eingeteilt werden.

NYHA I (asymptomatisch): keine körperlichen Limitationen, auch unter Belastung keine inadäquate Erschöpfung, Angina Pectoris oder Luftnot

NYHA II (leicht): leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden bei Ruhe oder leichter Anstrengung, starke Belastung verursacht Erschöpfung, Angina Pectoris oder Luftnot, z.B. Treppensteigen

NYHA III (mittelschwer): höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden bei Ruhe, leichte Belastung verursacht Erschöpfung, Angina Pectoris oder Luftnot, z.B. Gehen in Ebene

NYHA IV (schwer): Beschwerden bei allen körperlichen Anstrengungen und in Ruhe, Bettlägerigkeit

Weiterhin ist der Schweregrad der Herzinsuffizienz auch anhand der Spiegel natriuretischer Peptide zu definieren. Der Biomarker amino-terminale pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) korreliert positiv mit der Schwere der Herzinsuffizienz. Trotz nicht allzu hoher Spezifität hilft dieser Biomarker bei der Diagnose. Durch den hohen negativ prädiktiven Wert der natriuretischen Peptide lässt sich eine Herzinsuffizienz bei bestimmten altersabhängigen Grenzwerten für NT-proBNP ausschließen.

1.1.3 Akut dekompenzierte Herzinsuffizienz

Die akute Herzinsuffizienz (AHF) ist als ein zumeist rapides Einsetzen neuer oder sich verschlechternder Symptome/Zeichen der Herzinsuffizienz definiert. Dieser Zustand beinhaltet häufig eine Ruhedyspnoe oder Dyspnoe bei minimaler Belastung, Flüssigkeitsretention, eine pulmonale Stauung und/oder periphere Ödeme. Dies stellt eine potenziell lebensbedrohliche Situation dar, welche oft in Hospitalisierung endet. (1) Die Risikofaktoren, Ursachen und Auslöser der AHF sind heterogen und meist eine Kombination aus kardialen Ursachen (z.B. myokardiale Dysfunktion und/oder Ischämie), arterieller Hypertonie, pulmonalen Ursachen (COPD, Lungenembolie), nicht kardialen Erkrankungen (z.B. Anämie, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus), Infektionen oder Autoimmunerkrankungen sowie Therapie und Lebensstil (Non-Compliance, Diätfehler). Der Hauptgrund für die (Re-) Hospitalisierung ist jedoch häufig ein erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck, welcher zu weiterer neurohormoneller Aktivierung führt.

(28) Weltweit weisen etwa 64 Millionen Menschen eine akute Episode der Herzinsuffizienz auf. (29) Zudem nimmt die Zahl der Neuerkrankungen jährlich zu. (30)

Die akute Herzinsuffizienz wird klinisch unterschieden und verteilt sich folgendermaßen: (31)

- 25% de novo Herzinsuffizienz: das erstmalige Auftreten solcher Herzinsuffizienz-Symptome
- 70% akute Dekompensation (Verschlechterung) einer chronischen Herzinsuffizienz (ADHF)
- 5% fortgeschrittene/terminale Herzinsuffizienz mit schwerer systolischer Dysfunktion

Der Krankheitsverlauf ist äußerst variabel und stellt ein Kontinuum zwischen akuter und chronischer Herzinsuffizienz dar. Der akuten Dekompensation geht häufig ein asymptomatisches Intervall voraus. Nach Rekompensation erreichen nur Wenige die ursprüngliche kardiale und renale Funktion sowie Lebensqualität wieder. (32) Daher ist auch die Rehospitalisierungsrate wegen erneuter Dekompensation hoch. (33) Innerhalb der ersten 30 Tage werden bereits 20-25% wieder stationär aufgenommen und im ersten Jahr 44%. Diese häufige Rehospitalisierung charakterisiert das fortgeschrittene und oftmals terminale Krankheitsstadium, denn auch das Mortalitätsrisiko ist in den ersten 30 Tagen nach Index Hospitalisierung 6-fach erhöht. (34) (Abb.1)

Auch Kurmani et al. beschrieben eine schlechte Prognose für die akute Herzinsuffizienz mit 10% der Patienten, die bereits intrahospital verstarben und weiteren 6,5% in den ersten 30 Tagen nach Entlassung. Die Überlebensrate nach einem Jahr lag bei circa 70%. (31)

Trotz allem wird die akute Herzinsuffizienz erst seit einigen Jahren als eigene Krankheitsentität betrachtet. Das Patientenkollektiv ist sehr heterogen. Es fehlt eine universell akzeptierte Definition/Guideline und auch die Pathophysiologie ist nicht ausreichend verstanden. Komorbiditäten modulieren die Symptome, sodass große interindividuelle Unterschiede entstehen, welche das Management enorm erschweren. (35)

Mit zunehmender Erkrankungsdauer nimmt die Rekompensationsfähigkeit ab, während Häufigkeit sowie Schwere der Komplikationen und Komorbiditäten zunehmen. (36) Die Mehrheit reagiert zwar gut auf die initiale Therapie, aber die Prognose nach Entlassung ist trotzdem weiterhin schlecht. Es müssten Therapien wirksam werden, die nicht nur die Hämodynamik verbessern, sondern auch die geschädigten Organsysteme schützen. (37)

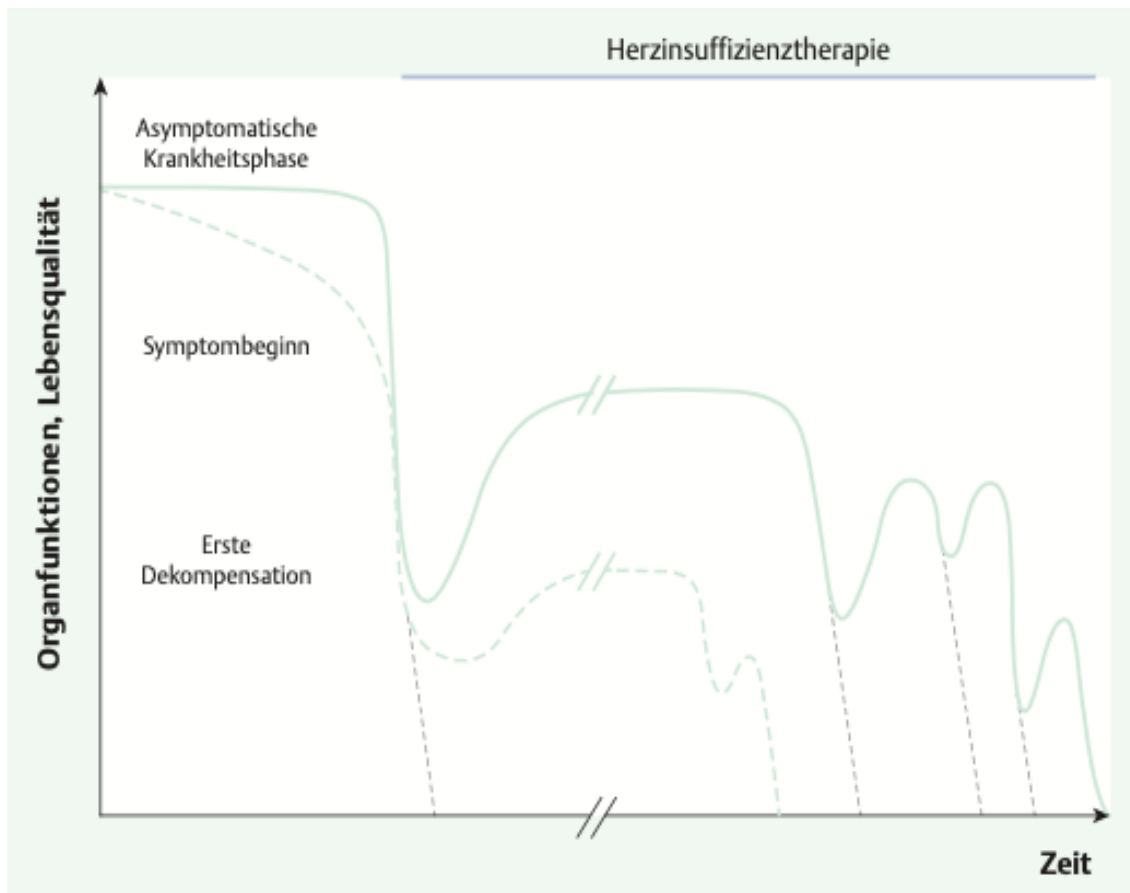


Abb. 1: Krankheitsverlauf der akuten Herzinsuffizienz

Modifizierte Darstellung, mit freundlicher Genehmigung von Thieme: Thieme, Deutsche Medizinische Wochenschrift 2015, (38) [Akute Herzinsuffizienz – eine Sache für sich, C.E. Angermann, G. Ertl], Copyright 2015

1.1.4 Herzinsuffizienz als Systemerkrankung

Die Mehrheit der Patienten mit sowohl chronischer als auch akuter Herzinsuffizienz leiden an Multimorbidität, was das Management erschwert und die Prognose erheblich verschlechtert. (39, 40) 86% haben zwei oder mehr Komorbiditäten, und 40% sogar mehr als fünf. (41) Sowohl kardiale als auch nicht-kardiale Begleiterkrankungen sind hoch prävalent, darunter die KHK, Vorhofflimmern, COPD, Anämie, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Schlafapnoe-Syndrom, Adipositas und Depression (Abb. 2). Das INH-Register beschrieb eine signifikante Assoziation zwischen der Anzahl der Komorbiditäten/Risikofaktoren und der Mortalität jeder Ursache. Die Beziehung dieser Erkrankungen erweist sich oft als bidirektional und verstärkt die Hypothese, dass auch nicht-kardiale Erkrankungen pathophysiologisch mit dem Auftreten einer Herzinsuffizienz assoziiert sind. Diese beeinflussen das Fortschreiten und die Prognose der Krankheit und stellen die Herzinsuffizienz somit als ein komplexes systemisches Syndrom dar. (42) Die meisten der genannten Komorbiditäten fördern die Entwicklung der Herzinsuffizienz direkt durch strukturelle und/oder funktionelle linksventrikuläre Veränderungen oder sind Risikofaktoren anderer Begleiterkrankungen. Somit tragen sie indirekt zur Inzidenz der Krankheit bei. Die Herzinsuffizienz selbst verursacht jedoch auch Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz, Depression und eine Verschlechterung der COPD. (41) Luo et al. erweiterten den Kontext sogar so weit, dass sozioökonomische- und Umweltfaktoren eine ebenso große Rolle zur Entstehung der Komorbiditäten als auch der Herzinsuffizienz spielen. (43)

Die vorliegende Untersuchung konzentriert sich auf die Komorbiditäten Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel, welche häufig simultan vorkommen und in letzter Zeit besonders in den Fokus der Herzinsuffizienz gerückt sind. (24, 44-46) Klip et al. zeigten bereits, dass vor allem diese 3 Komorbiditäten besonders stark mit erhöhter Mortalität und Morbidität assoziiert sind und gravierende Einschränkungen der Prognose mit sich bringen. (47)

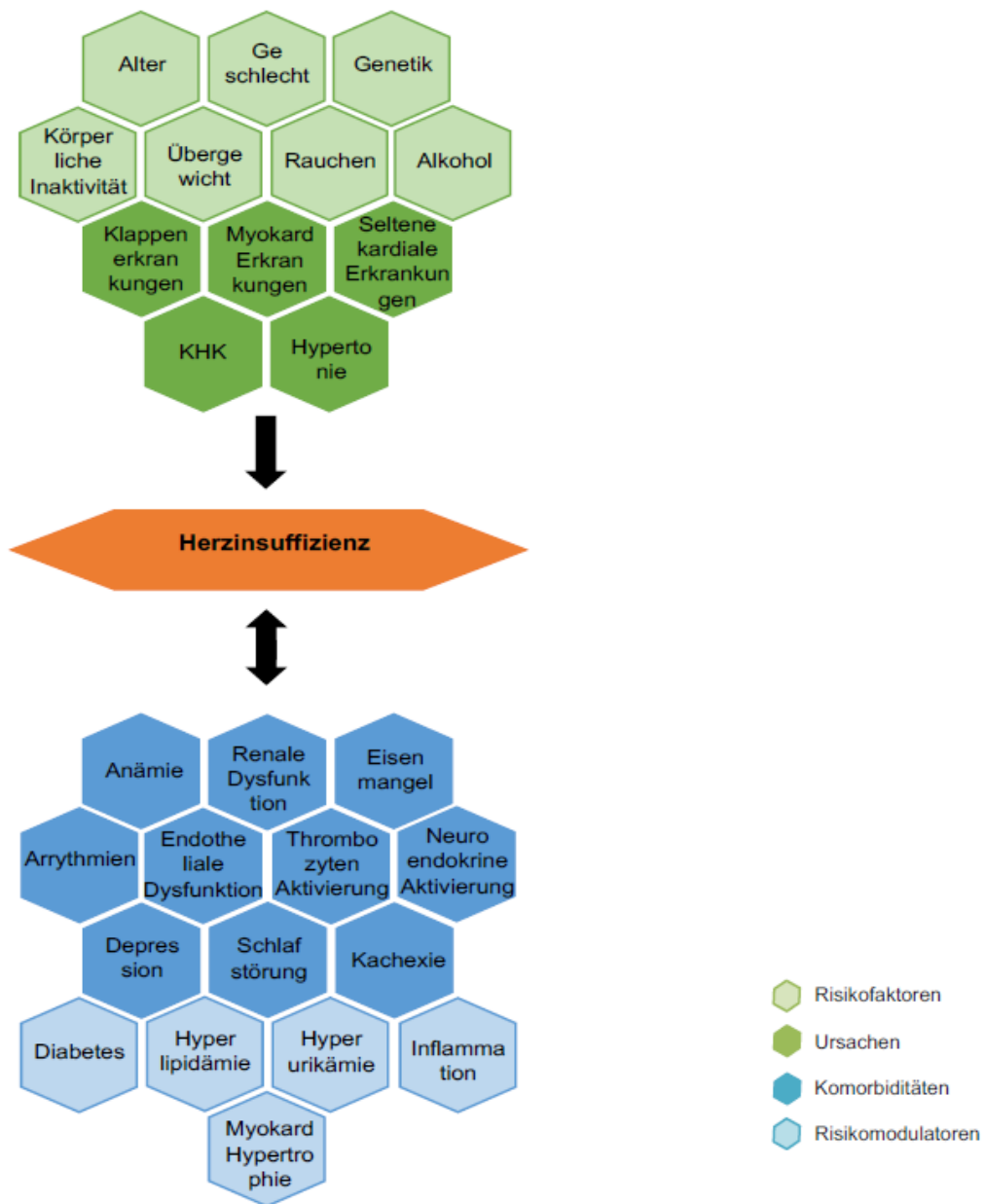


Abb. 2: Herzinsuffizienz als Systemerkrankung – Wabendiagramm zur pathophysiologischen Kaskade

Modifizierte Darstellung, mit freundlicher Genehmigung von C. E. Angermann: „Comorbidities in heart failure: a key issue“; C.E. Angermann (42), Copyright 2009

Abk.: KHK Koronare Herzkrankheit

1.2 Bedeutung der Komorbiditäten

1.2.1 Anämie

Eine Anämie anhand der Hämoglobin-Werte ist gemäß der World Health Organisation (WHO) für Erwachsene (nicht-schwangeren) Frauen ab einem Hämoglobin-Wert <12 g/dl und bei Männern <13 g/dl definiert. (48) Dies geht mit einer Reduktion der Sauerstofftransportkapazität einher, welche sich klinisch als Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Leistungsknick manifestiert.

Die Prävalenz der Anämie in der Allgemeinbevölkerung liegt weltweit bei fast 25% und nimmt mit dem Alter zu. (49) Neben Mangelanämie und Anämie der chronischen Krankheit als Hauptursachen, ist die Ätiologie bei über einem Viertel unklar. Weiterhin war die Anämie in einer polnischen Untersuchung bei Patienten über 60 Jahren mit einem erhöhten Alter, einer höheren Anzahl an Komorbiditäten und Hospitalisierungen sowie einer erhöhten Mortalität verbunden. (50) Zudem fanden Penninx et al. ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen höheren Hämoglobin-Werten und einer niedrigeren Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate. (51)

Auch bei Herzinsuffizienz ist Anämie mit einem erhöhten Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrisiko sowie schlechterer Lebensqualität und erhöhten Gesundheitskosten assoziiert. (52-54) Daher wurde die häufige Komorbidität Anämie in den letzten Jahren mehr beachtet. Anand et al. berichteten von einer Prävalenz von 30% in der chronischen und sogar 50% in der akuten Herzinsuffizienz. (55-57) Über die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zur Anämie führen, ist noch wenig bekannt. Die RENAISSANCE Studie zeigte jedoch eine negative Korrelation zwischen dem Anstieg des Hämoglobins und der linksventrikulären Hypertrophie. (58) Zudem ist Herzinsuffizienz eine Erkrankung, die mit einer erhöhten Inflammation einhergeht. Die pro-inflammatorischen Zytokine wiederum hemmen die Erythropoetin-Produktion. Paolillo et al. nannten unter anderen auch die chronische Inflammation als eine der Ursachen der Anämie bei Herzinsuffizienz. (59) Daher ist Anämie chronischer Krankheit die Hauptursache in der chronischen Herzinsuffizienz (CHF). (60) Nanas et al. beobachteten jedoch in der akuten Herzinsuffizienz, dass die Eisenmangelanämie deutlich häufiger vorkam als die Anämie chronischer Krankheit. (61, 62) Dennoch ist es

allgemein schwierig eine wahre Anämie von der durch Stauung in der Herzinsuffizienz verursachten Hämodilution, einer sogenannten funktionellen Anämie, abzugrenzen. (63) Androne et al. gaben an, dass bei fast 50% eine Hämodilution bestand. (64)

Herzinsuffizienz-Patienten mit Anämie haben oft zugleich eine Niereninsuffizienz, was die Prognose der Patienten weiter verschlimmert. (65, 66) Bereits durch Anämie alleine verdoppelt sich das Mortalitätsrisiko. (55) Uneinigkeit herrscht jedoch über die genaue Beziehung zwischen Hämoglobin und Mortalität. Während viele Studien eine lineare Assoziation zeigten, (58, 62, 67-70) beobachtete die ANCHOR Studie eine U-förmige Kurve, die nicht nur erhöhte Mortalitätsraten für anämische Patienten aufwies, sondern auch ein erhöhtes Risiko bei einem Hämoglobin-Wert >17 g/dl. (71)

Das Management der Anämie bei Herzinsuffizienz ist derzeit noch unklar. Während die Transfusion eventuell kurzfristige Benefits aufweist, zeigte die RED-HF Studie, dass eine Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) nicht zu empfehlen ist. Dennoch scheint die intravenöse Eisentherapie mit Eisencarboxymaltose (FCM) auch bei Patienten mit Anämie die Prognose zu verbessern. (48, 55, 72, 73)

1.2.2 Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz wird als eine Anomalie der Nierenstruktur oder -funktion bezeichnet (Proteinurie, auffälliger Histologie-/Bildgebungsbefund oder erniedrigte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)), welche länger als 3 Monate besteht und mit Auswirkungen auf die Gesundheit einhergeht. Hinter dieser Definition verbirgt sich ein sehr heterogenes Krankheitsbild mit verschiedenster klinischer Präsentation und Schwere. Anhand der eGFR kann die chronische Niereninsuffizienz in 5 Stadien eingeteilt werden: G1 (eGFR >90 ml/min/1,73 m²), G2 (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), G3 (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²), G4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²), G5 (eGFR <15 ml/min/1,73m²). (74) Die akute Niereninsuffizienz ist bei der Herzinsuffizienz sehr selten und somit nicht Gegenstand der Untersuchung. Im Folgenden wird daher vereinfacht von der Niereninsuffizienz gesprochen. Die eGFR wurde hierfür mit der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI) Formel bestimmt. Neue Untersuchungen ergaben, dass diese Formel den Anderen überlegen ist (75): $eGFR = 141 * \min(\text{Serumkreatinin [mg/dl]} / \kappa, 1)^\alpha * \max$

$(\text{Serumkreatinin [mg/dl]} / \kappa, 1)^{-1,029} * 0,993^{\text{Alter}} [*1,018 \text{ falls weiblich}] [*1,159 \text{ falls schwarze Hautfarbe}]$. Sowohl κ als auch α sind geschlechtsabhängige Faktoren ($\kappa = 0,7$ bei Frauen bzw. $0,9$ bei Männern; $\alpha = -0,329$ bei Frauen bzw. $-0,411$ bei Männern).

In den USA leiden über 8 Millionen Amerikaner an einer Niereninsuffizienz im Stadium $\geq G3$. Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter. (76) Die diabetische Nephropathie ist die häufigste Ursache der Niereninsuffizienz in den industrialisierten Ländern. (42) Weitere Ursachen sind Hypertonie sowie chronische Infektionen und Medikamententoxizität. (77) Generell geht eine erniedrigte eGFR mit einem erhöhten kardiovaskulärem Mortalitäts- und allgemeinem Hospitalisierungsrisiko einher. (76)

Bei der Herzinsuffizienz ist die Niereninsuffizienz eine sehr häufige Komorbidität. Beide teilen viele Risikofaktoren miteinander wie zum Beispiel Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie. (4) Vor allem die akut dekompensierten Patienten zeigen hohe Prävalenzzahlen von über 70%. (78) Mit sinkender eGFR steigt die Prävalenz der Herzinsuffizienz. (79, 80) Triposkiadis et al. sprachen sogar bei bestehender Niereninsuffizienz von einem dreifach erhöhten Risiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken. Des Weiteren zeigten sie eine konstant starke Verschlechterung der Niereninsuffizienz bei chronischer Herzinsuffizienz auf. (41) Generell herrscht eine komplexe und bidirektionale Interaktion zwischen Niere und Herz. (42, 81) Bei der Niereninsuffizienz kommt es zur erhöhten Salz- und Volumenretention, was das neurohormonelle System und die pro-inflammatorischen Mechanismen aktiviert, die eine chronische Herzinsuffizienz verursachen können. Im Umkehrschluss führt die Herzinsuffizienz zu einer Hypoperfusion der Niere, was die Katecholamine und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert und somit in einer Niereninsuffizienz resultiert. (79) Diese gegenseitige Abhängigkeit der beiden Organe erklärt auch die hohe Prävalenz.

Niereninsuffizienz liegt häufig zeitgleich mit Anämie vor. (82, 83) Beide Komorbiditäten haben einen additiven Effekt auf die Mortalität und führen kombiniert als auch separat zu erhöhten Mortalitäts- und Hospitalisierungsraten. (71, 78) Dennoch wurde herausgefunden, dass die transiente Verschlechterung der Nierenfunktion (*worsening renal function*, WRF) oder die aggressive Diurese trotz Nierenschädigung während eines Krankenhausaufenthalts nicht die Mortalität erhöhte. (4, 84, 85)

1.2.3 Eisenmangel

Bei einem Eisenmangel entspricht die Eisenverfügbarkeit nicht dem Körperbedarf. Da Sauerstofftransport und -speicherung Hauptaufgaben des Eisens sind, wird Anämie oft mit Eisenmangel gleichgesetzt. Dennoch muss Eisenmangel als eigenständige Kondition anerkannt werden, da bereits vor dem Vorhandensein einer Anämie gesundheitliche Schäden eintreten. (86, 87) Beide Erkrankungen können unabhängig voneinander auftreten. Eisen ist Kofaktor vieler Enzyme im oxidativen Metabolismus und spielt eine wichtige Rolle für Organe mit hohem Energiebedarf. Unspezifische Symptome des Eisenmangels wie Fatigue und ein Leistungsknick sind Zeichen, die dies widerspiegeln. (88) Eine laborchemische Bestimmung des Eisenmangels erfolgt über die Eisenmarker Ferritin (entspricht dem Eisenspeicher), des Transferrins (Transportprotein) und der Transferrinsättigung TSAT, welches die Eisenverfügbarkeit widerspiegelt. Gemäß Definition der WHO besteht ein Eisenmangel in der Normalbevölkerung ohne Entzündung oder chronische Erkrankung ab einem Ferritinwert $<15 \mu\text{g/l}$. Ein Grenzwert von Ferritin $<30 \mu\text{g/L}$ korreliert jedoch am besten mit der Erschöpfung der Eisenspeicher. (87, 89) Dennoch hat jede Fachrichtung ihre eigene Definition des Eisenmangels, was ein häufiger Grund für fehlende Diagnose und Therapie. Generell haben Frauen im reproduktionsfähigen Alter und vor allem Schwangere sowie ältere Menschen ein erhöhtes Risiko einen Eisenmangel zu entwickeln. (90) Bei akuter Krankheit steigt die Prävalenzrate des Eisenmangels sogar auf 58% und ist nicht selten mit Anämie koexistent vorhanden. (91) Die häufigste Ursache des Eisenmangels in den Industrienationen ist die ungenügende diätische Eisenaufnahme oder das Vorhandensein eines Zustands, welcher einen Eisenverlust oder eine erniedrigte Eisenabsorption verursacht.

Die chronische Herzinsuffizienz erschwert die Diagnose eines Eisenmangels, da Ferritin als Akut-Phase-Protein unspezifisch durch dauerhafte systemische Inflammation erhöht ist. (92, 93) Die enge Korrelation des Ferritins mit den Eisenvorräten ist daher nicht mehr grundsätzlich gegeben. TSAT kann hier unterstützend als weiterer Marker herangezogen werden. Sie korreliert mit dem zirkulierenden und somit verfügbaren Eisen. In den großen Studien zur Eisensubstitution wurde folgende Definition anerkannt: Absoluter Eisenmangel (Mangel an gespeichertem verfügbarem Eisen) bei Ferritin-

Werten $< 100\mu\text{g/l}$ und funktioneller Eisenmangel (ungenügende Verfügbarkeit des Eisens bei normalen/erhöhten Eisenspeichern) bei TSAT $< 20\%$ und Ferritin zwischen 100 und $299\mu\text{g/l}$. (88, 94-96) Auch die European Society of Cardiology (ESC) Leitlinien 2016 benutzten diese Definition, dennoch ist sie kritisch zu sehen. Eine Alternative stellt die Bestimmung des löslichen Transferrin-Rezeptors (sTfR) zusammen mit Hepcidin dar. Der sTfR spiegelt den Eisenbedarf wider. Hepcidin ist ein Modulator des Eisenmetabolismus, welcher das Transportprotein Ferroprotein ausschaltet und die Eisenaufnahme aus dem Darm sowie die Freisetzung aus dem Retikuloendotheliale System verhindert. (55, 97, 98)

Die Prävalenz des Eisenmangels bei chronischer Herzinsuffizienz liegt bei 30-50%, bei akuter Herzinsuffizienz sogar bei 70-80%. (99-103) Klip et al. berichteten über ein häufiges gemeinsames Auftreten von Eisenmangel, Anämie und Niereninsuffizienz. Mit sinkenden Hämoglobin- und eGFR-Werten, steigt die Prävalenz des Eisenmangels. (47, 104) Auch hier spielt ätiologisch die Fehlernährung eine Rolle, wobei der Fokus vor allem auf der gestörten duodenalen Eisenabsorption liegt. Aufgrund der Inflammation kommt es zu erhöhten Hepcidin-Werten, welche das Eisentransportprotein Ferroportin hemmen, somit die Absorption aus dem Darm verhindern, eine Eisenverteilungsstörung entwickeln und zu einer erniedrigten Einlagerung in die Makrophagen des retikuloendothelialen Systems führen. (54, 105) Hinzu kommen die duodenalen Wandödeme durch die Rechtsherzinsuffizienz und eine gestörte Eisenaufnahme bei Einnahme bestimmter Medikamente. (106) Generell ist die Häufigkeit des Eisenmangels bei Herzinsuffizienz mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien (höheren NYHA-Stadien und NT-proBNP-Werten) sowie oft mit höheren Spiegeln des C-reaktiven Proteins (CRP) und niedrigeren Hämoglobin-Werten assoziiert. (92, 107, 108) Prognostisch ist Eisenmangel auch ein unabhängiger Prädiktor für erniedrigte Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und erhöhte Mortalität. (55, 108-110) Okonko et al. berichteten sogar von einem 2-fach höheren Mortalitätsrisiko bei alleinigem Eisenmangel im Vergleich zur isolierten Anämie. (111) FAIR-HF (Ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure) und CONFIRM-HF (ferric carboxymaltose evaluation on performance in patients with iron deficiency in combination with chronic heart failure) waren randomisierte klinische Studien, die zeigten, dass durch die intravenöse Eisensubstitution mit FCM eine Verbesserung der Symptomlast, Leistungsfähigkeit,

Lebensqualität und NYHA-Klassifikation erreicht werden kann. (88, 94) AFFIRM-HF berichtete sogar von einer Reduzierung der Rehospitalisierungsraten bei Verabreichung von intravenösem FCM vor Krankenhausentlassung bei Patienten mit AHF. (112-115) Anker et al. zeigten, dass diese Effekte unabhängig von der Anämie auftreten. (116) Weiterhin wurde ebenfalls über einen Hämoglobin- und eGFR-Anstieg nach Eisensubstitution berichtet. (117-119) Metaanalysen konnten sowohl den positiven Einfluss der intravenösen Eisentherapie auf Mortalität und Hospitalisierung als auch die Sicherheit der Therapie belegen. (109, 120, 121)

1.3 Fragestellungen

Für die Analysen, deren Ergebnisse der hier vorgelegten Dissertationsschrift zugrunde liegen, standen die Daten aller konsekutiven Patienten des Acute Heart Failure (AHF-) Registry Würzburg mit vollständigen 1-Jahres Follow-Up-Visiten zur Verfügung, die bis Ende 2017 in der Inneren Medizin I des Uniklinikums Würzburg hospitalisiert worden waren. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Prävalenz und prognostische Relevanz der 3 Komorbiditäten Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Patienten, die wegen akuter kardialer Dekompensation hospitalisiert wurden, zum Zeitpunkt der Aufnahme und im Verlauf zu prüfen. Im Einzelnen sollten in der Dissertationsschrift zugrundeliegenden wissenschaftlichen Untersuchungen folgende Fragestellungen geklärt werden:

I: Bei Aufnahme ins Krankenhaus

1. Welche Verteilung der Hämoglobin-, eGFR-Werte und Parameter des Eisenstoffwechsels findet sich bei Patienten, die wegen akut dekompensierter Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden?
2. Wie ist die Häufigkeit von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel nach den aktuell gebräuchlichen Definitionen dieser Komorbiditäten, und wie häufig sind Kombinationen dieser Komorbiditäten?

II: Intrahospitalphase

3. Wie verändern sich die Prävalenzen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel zwischen Aufnahme und Entlassung?

4. Wie ist der Verlauf des Eisenstatus (Ferritin und TSAT) während des stationären Aufenthalts?
5. Korreliert der Eisenstatus mit Parametern einer systemischen Inflammation und/oder mit NT-proBNP als Marker des Schweregrads einer Herzinsuffizienz?
6. Welcher Zusammenhang besteht zwischen Hämoglobin-, eGFR- und Ferritin-Werten als Marker für Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel und der Inzidenz von Zustandsverschlechterungen der Patienten während der Intrahospitalphase?
7. Besteht ein Zusammenhang zwischen Hämoglobin-, eGFR- und Ferritin-Werten und der Dauer des intrahospitalen Aufenthalts?

III: 1 Jahres Follow-Up

8. Welcher Zusammenhang besteht zwischen Hämoglobin-, eGFR- und Ferritin-Werten und dem kombinierten Endpunkt aus Mortalität und Rehospitalisierung jeder Ursache innerhalb von 12 Monaten nach Entlassung?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 „Acute Heart Failure Registry“ Würzburg

Das “Acute Heart Failure (AHF-) Registry Würzburg” (AHF-Register) ist eine monozentrische prospektive Kohortenstudie des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz (DZHI) Würzburg. Die Untersuchung verlief nach den Regeln für gute klinische Studien (GCP), wurde durch das Ethikvotum der zuständigen Ethik-Kommissionen genehmigt (Ethikvotum-Nr. 55/14) und durch die Böhlinger-Ingelheim Pharma GmbH und das deutsche Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

Das AHF-Register Würzburg rekrutierte fortlaufend auf einer 24 Stunden/7 Tagen–Basis Patienten, die aufgrund einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Die Diagnose der akuten Herzinsuffizienz stellte der verantwortliche klinische Arzt in eigener Verantwortung mittels üblicher Diagnostik unabhängig von der Studie. Ziel des Registers war es diese Patienten und deren Zustände, wie zum Beispiel die Prävalenzraten von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel, im Detail zu beschreiben und über die Zeit nachzuverfolgen. Hierdurch konnten pathophysiologische Hintergründe, epidemiologische Verhältnisse, verschiedene Kategorisierungen sowie fortlaufende Veränderungen der akuten Dekompensation erfasst werden. Dafür wurden die Patienten während der Hospitalisierungsphase detailliert phänotypisiert und es wurden alle relevanten Vorgänge (z. B. Rekompensation, Komplikationen, diagnostische und therapeutische Procedere, Medikation, etc.) des gesamten Krankenhausaufenthalts abgebildet. Prästationäre Daten zu Vor- und Begleiterkrankungen, Risikofaktoren und sozio-demographischen Hintergründen wurden retrospektiv erhoben. Halbjährliche Visiten erfolgten alternierend telefonisch und ambulant im DZHI Würzburg für 3-5 Jahre abhängig vom Einschlussdatum für eine standardisierte klinischen Re-Evaluation der Patienten.

2.1.2 Studienpopulation

Tab. 1 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Teilnahme an dieser Studie war freiwillig, und ein Beenden war jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für folgende medizinische Behandlungen befürchten zu müssen möglich.

Zwischen 25. August 2014 und 31. Dezember 2017 wurden 1221 Patienten auf akut dekompensierte Herzinsuffizienz gescreent. Die Teilnahmebereitschaft der Patienten belief sich auf 51,0%. Es wurden etwa 15 Patienten pro Monat eingeschlossen, sodass in diesem Zeitraum 623 Patienten rekrutiert werden konnten. Unter den 598 Patienten, die nicht in das AHF-Register eingeschlossen wurden, waren auch 127, bei denen nachträglich bekannt wurde, dass sie ein oder mehrere Ein- oder Ausschlusskriterien verletzen. Der Studienfluss ist in Abb. 3 gezeigt.

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien für das AHF-Register Würzburg

Einschlusskriterien
Alter \geq 18 Jahre
Patient willig/fähig eine schriftliche Einverständniserklärung zu geben
Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung durch den verantwortlichen Studienarzt mit Gelegenheit für Rückfragen
Hospitalisierung mit akuter Herzinsuffizienz (Diagnose nicht durch Studienarzt, sondern durch Kliniker zu stellen)
Ausschlusskriterien
High Output Heart Failure
Kardiogener Schock
Für dringliche Transplantation gelistet

2.1.3 Patientenselektion – Eigene Studienpopulation

Primäre Auswahlkriterien unserer Untersuchungen waren das Vorhandensein von Ferritin-, Hämoglobin-, und eGFR-Werten aus den ersten 5 Tagen nach Aufnahme und bekannter Überlebensstatus nach 12 Monaten. 399 Patienten erfüllten diese Selektionskriterien, sodass diese 399 Patienten für die Analysen bei Aufnahme und die Untersuchungen zu prognostischen Auswirkungen der 3 Biomarker verwendet werden konnten.

Für weitere Auswertungen während des stationären Aufenthalts (Veränderung der Prävalenzraten, des Eisenstatus und dessen Korrelation mit Inflammationsmarkern und NT-proBNP) waren zusätzlich jeweils ein zweiter Wert für die oben genannten Parameter unmittelbar vor Entlassung und die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Aufnahme notwendig. Dadurch reduzierte sich die Population für diese Analysen auf 277 Patienten (Abb. 3).

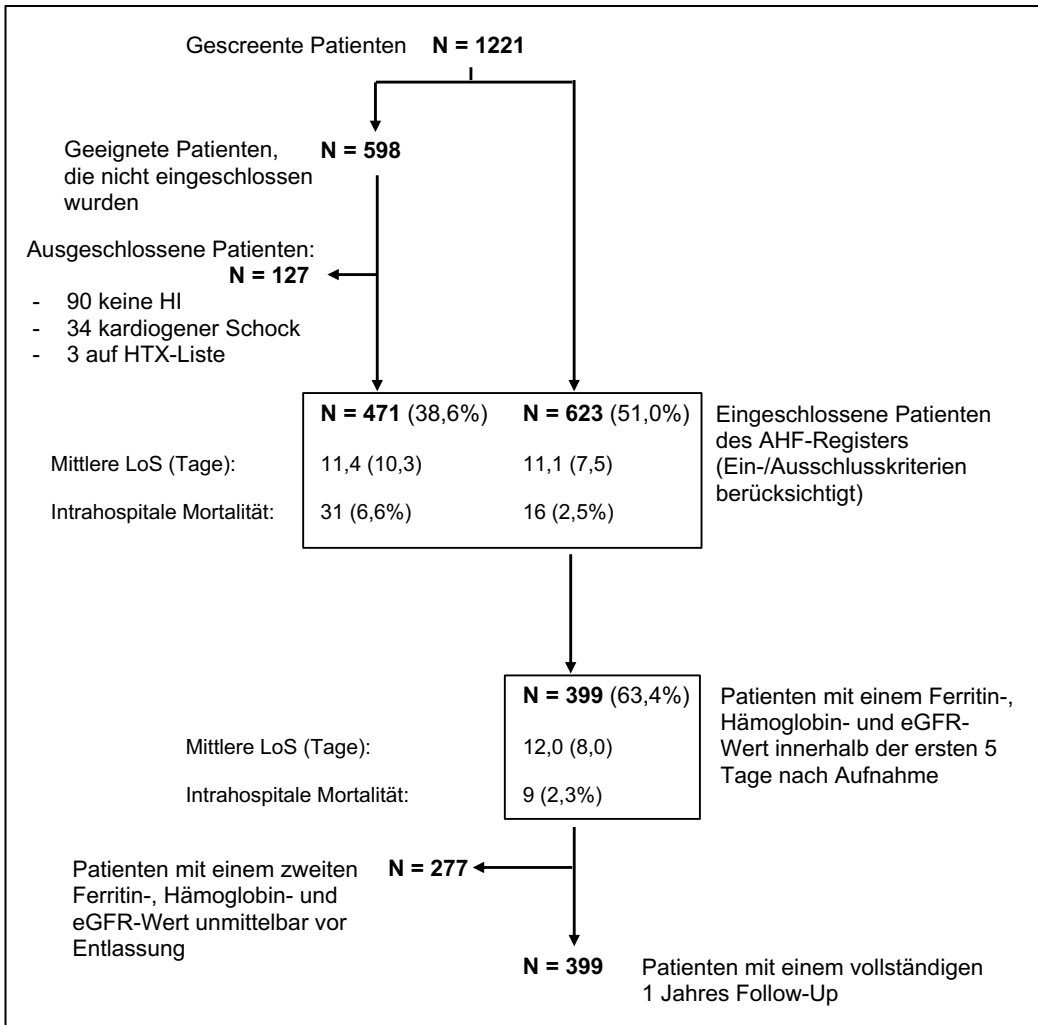


Abb. 3: Studienfluss der Patienten

Abk.: HI Herzinsuffizienz, HTX Herztransplantation, LoS Dauer der Index Hospitalisierung, N Anzahl

2.2 Ethik und Datenschutz

Das AHF-Register wurde als monozentrische prospektive Kohortenstudie des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz (DZHI) Würzburg registriert, von den verantwortlichen Ethikkommissionen geprüft und positiv bewertet (genauer Studientitel: Acute Heart Failure (AHF) Registry Würzburg, Klinische Studienregistrierung URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: ISRCTN 65006275, Ethikvotum 55/14 der Ethikkommission der Universität Würzburg. Die Studie entsprach 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 eine elektronische Aufzeichnung dokumentiert. Die patientenbezogenen Studienunterlagen werden mindestens 15 Jahre nach Abschluss der Studie beim Studienleiter aufbewahrt, die Daten am Koordinierungszentrum für klinische Studien in Leipzig.

2.3 Datenerhebung

Nach Eintritt in die Studie erhielt jeder Proband eine pseudonyme AHF-Register ID, die sich von der SAP-ID des Universitätsklinikums Würzburg unterschied. Während des Krankenhausaufenthalts wurden verschiedene Daten zur Erstellung der Studiendatenbank anhand standardisierter studienspezifischer Case Report Form (CRF-) Bögen erhoben. Diese enthielten medizinische Informationen zur Index Hospitalisierung (diagnostische und therapeutische Prozeduren, Medikation, tägliche Zustandsbeurteilungen, Komplikationen, psychometrische Erhebungen, und Lebensqualität Fragebögen) sowie medizinische Information zu der Zeit vor der Krankenseinweisung (soziodemographische Daten, Herzinsuffizienz-Vorgeschichte, Komorbiditäten, Risikofaktoren, und bisherige Medikation). Des Weiteren wurden parametrische Daten des Krankenhaus-Informationen-Systems (KIS) zugespielt. Darunter befanden sich Vitalparameter, das tägliche Gewicht, jegliche Labordaten, Befunde aller Untersuchungen und Organisatorisches (Akutes Herzinsuffizienz-

Formular, Zeiten auf Station). Zur Follow-Up Visite wurden die Patienten anfangs nach 6 und 12 Monaten, danach jährlich in die Ambulanz des DZHI Würzburg eingeladen, um einer standardisierten klinischen Re-Evaluation zu untergehen (Blutentnahme, Elektrokardiogram (EKG), Echokardiographie, Spirometrie, z.T. 6 Minuten-Gehtest (6MGT), psychometrische Datenerhebung, Arztgespräch). Zudem wurden Rehospitalisierungen seit der letzten Visite erfragt und dazugehörige Arztbriefe angefordert. Falls der Patient bereits verstorben war, wurden die Umstände des Todes geklärt und in der Studiendatenbank dokumentiert. Im Falle der Unpässlichkeit einer Follow-Up Visite fand ein standardisiertes Telefongespräch statt.

2.3.1 Daten-Import und -Export

Die studienrelevanten Informationen wurden über mehrere Pfade in der klinischen Datenbank zusammengeführt. Informationen aus den CRF-Bögen wurde manuell in das elektronische Datenbanksystem Secu-Trial® eingegeben. Fragebögen wurden eingescannt und dann importiert. Wo verfügbar, wurden Informationen automatisch aus dem Klinischen Informationssystem importiert (KIS; siehe Abb. 4). Diese Daten des KIS wurden zuvor in einem Zwischenschritt in das klinische Data Warehouse (DWH) ausgeleitet, dessen Struktur vom Datenschützer des Universitätsklinikums freigegeben ist. (122) Um die Charakterisierung der Patienten zu verbessern, wurde ein eigenes AHI-Formular eingerichtet, das die wichtigsten Parameter für die Diagnose einer Herzinsuffizienz enthielt (Aufnahme aufgrund einer AHI, Ätiologie und NYHA Klasse). Dieses Formular sowie Medikation, Vital-, Laborparameter wurden dem DWH direkt aus dem KIS überstellt. Mittels einer R User Schnittstelle wurden nur diejenigen Patienten exportiert, die einer Teilnahme am AHF-Register zugestimmt hatten. Mit Hilfe einer Java Applikation wurden diese Daten sodann konfiguriert und in vorgegebene CRF Variablen umgewandelt. Die Auswertungen wurden anhand von Exporten aus der Secu-Trial Datenbank vorgenommen. Während des gesamten Ablaufs erfolgte stets eine Prüfung auf Vollständigkeit und Rückfragen zur Dateneintragung wurden erstellt und bearbeitet.

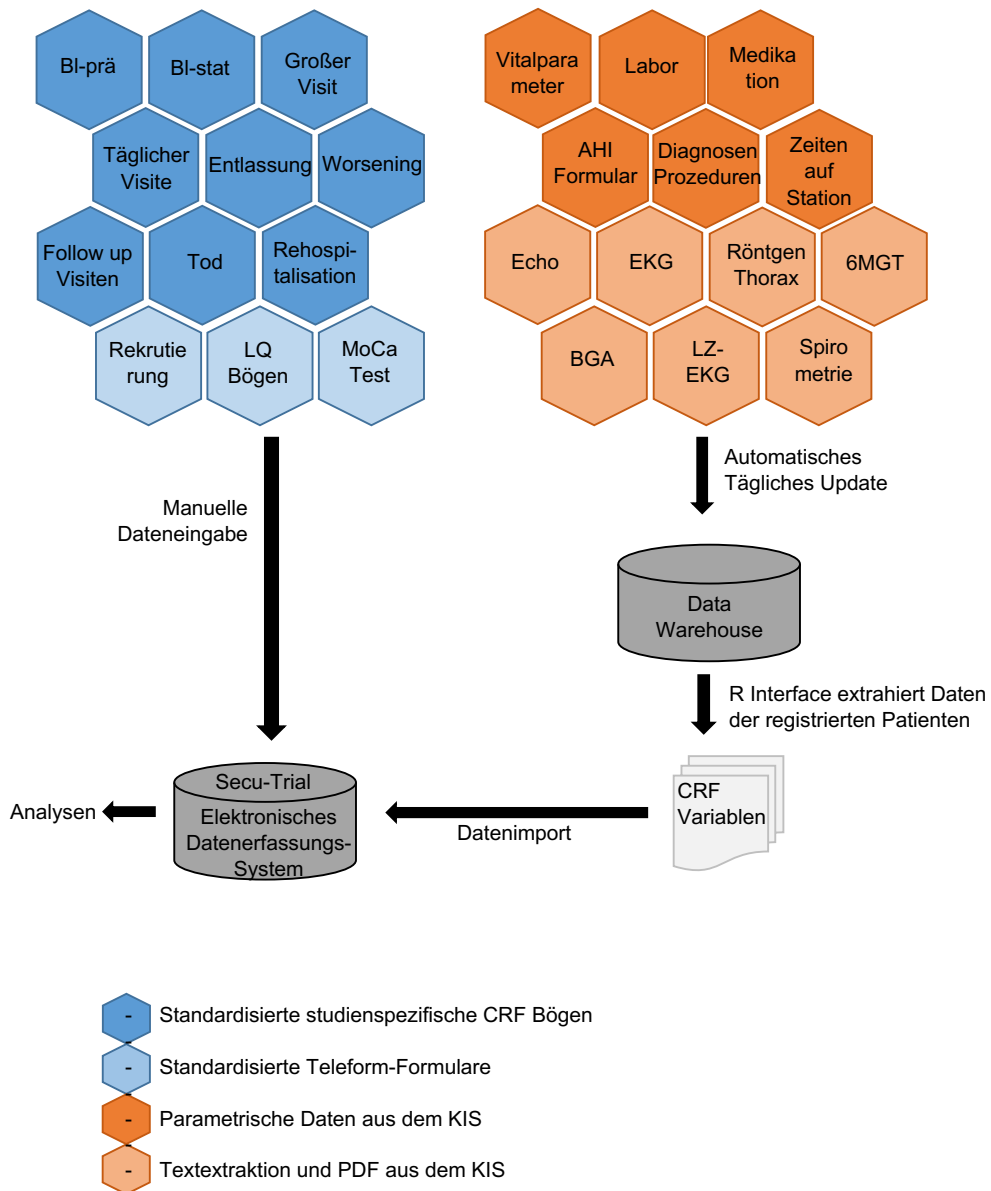


Abb. 4: Wabendiagramm zum Daten-Import und -Export

Abk.: AHI akute Herzinsuffizienz, BGA Blutgasanalyse, CRF Case Report Form, EKG Elektrokardiogramm, KIS Krankenhausinformationssystem, LQ Lebensqualität, LZ-EKG Langzeit-Elektrokardiogramm, MoCA Montreal Cognitive Assessment, 6MGT 6-Minuten Gehstest

2.3.2 Intrahospitale Zustandsverschlechterung

Die intrahospitalen Zustandsverschlechterungen wurden bei der täglichen Visite durch geschultes Studienpersonal standardisiert anhand der Daten aus dem KIS (Notizen zur ärztlichen Visite, tägliche Vitalparametermessungen, Labordaten, etc.) erhoben. Zusätzliches Kriterium für das Auftreten einer solchen Zustandsverschlechterung war eine damit einhergehende Therapieänderung.

Worsening heart failure (WHF) war definiert als Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptome oder -Zeichen mit dadurch ausgelöster spezifischer therapeutischer Maßnahme (z.B. zusätzliche/steigernde Diuretika-Einnahme). Die Verschlechterung konnte entweder progredient ab dem Zeitpunkt der Hospitalisierung sein, oder es konnte sich um eine erneute Zunahme bzw. ein Wiederauftreten von Herzinsuffizienz-Symptomen oder -Zeichen nach initialer Besserung handeln. (123)

Worsening renal function (WRF) wurde festgestellt, wenn eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit Anstieg des Kreatinins um $\geq 0,3$ gegenüber dem Baseline-Wert (0-24 Stunden ab Aufnahme auf Station) bzw. gegenüber dem zuletzt erfassten Wert bei WRF oder nach initialer Besserung auftrat.

Unter die Bezeichnung *all-cause Worsening* (Worsening jeder Ursache) fielen sowohl die beiden obigen als auch die in Tab. 2 genannten Zustandsverschlechterungen.

Tab. 2: Weitere Zustandsverschlechterungen jeder Ursache

All-cause Worsening	
Verschlechterung der Leberfunktion	Leberenzyme (GOT, GPT) 3-fach über der Norm, oder eine Erhöhung der Ausgangswerte um 20%
Verschlechterung der kardialen Biomarker	NT-proBNP $\geq 30\%$, oder Troponin $\geq 20\%$ zum Ausgangswert
Verschlechterung der Vitalparameter	Blutdruckabfall, hypertensive Krise, Brachy-, Tachykardien, die Beschwerden verursachen/ eine spezifische Maßnahme nach sich ziehen
Andere kardiovaskuläre Verschlechterungen	akute Embolien, Thrombosen, Blutungen, Transitorische ischämische Attacken (TIAs), etc.
Andere, nicht kardiovaskuläre Verschlechterungen	Synkopen, Infektionen, Anstieg des CRP, Fieber, Frakturen, Allergien, etc.

2.3.3 Rehospitalisierung und Überleben

Die Datenerhebung zur Mortalität und Rehospitalisierung erfolgte während den Follow-Up Visiten, welche alle 6 Monate (alternierend ambulant und telefonisch) stattfanden. Todesfälle wurden von Angehörigen, Ärzten, oder dem zuständigen Pflegepersonal gemeldet. Weitere Informationsquellen konnten Arztbriefe oder elektronische Krankenakten sein. Zusätzlich wurde für jeden verstorbenen Patienten die Todesursache und -ort dokumentiert. Auch Informationen bezüglich der Krankenhauseinweisungen wurden derartig gesammelt. Eine Rehospitalisierung war definiert als eine ungeplante Krankenhausaufnahme ≥ 24 Stunden inklusive einer Übernachtung.

2.3.4 Laboranalysen

Laborparameter wurden gemäß Studienprotokoll am Tag der Aufnahme, am Tag 3 und am Tag der Entlassung sowie im Rahmen der klinischen Routine erhoben. Die Analysen erfolgten bei jedem Patienten aus peripher venösem Blut. TSAT wurde mittels der Formel $TSAT = \text{Eisen im Serum } [\mu\text{g/dl}] / \text{Transferrin im Serum } [\text{mg/dl}] * 71$ errechnet. Die eGFR wurde mit der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI) Formel bestimmt: $eGFR = 141 * \min(\text{Serumkreatinin } [\text{mg/dl}] / \kappa, 1)^\alpha * \max(\text{Serumkreatinin } [\text{mg/dl}] / \kappa, 1)^{-1,029} * 0,993^{\text{Alter}} [*1,018 \text{ falls weiblich}] [*1,159 \text{ falls schwarze Hautfarbe}]$. Sowohl κ als auch α sind geschlechtsabhängige Faktoren ($\kappa = 0,7$ bei Frauen bzw. $0,9$ bei Männern; $\alpha = -0,329$ bei Frauen bzw. $-0,411$ bei Männern).

2.4 Definitionen

Tab. 3 zeigt die zur Einteilung der Komorbiditäten und Phänotypen der Herzinsuffizienz angewandten Definitionen für die vorliegende Dissertationsschrift.

Tab. 3: Definitionen häufiger Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz

Komorbiditäten	
Anämie (A)	Frauen: Hämoglobin (Hb) < 12g/dl Männer: Hämoglobin (Hb) < 13g/dl
Eisenmangel (EM)	
Absoluter EM	Ferritin < 100 µg/l
Funktioneller EM	Ferritin 100-299 µg/l + TSAT < 20%
Niereninsuffizienz (NI)	eGFR _(CKD-EPI) < 60 ml/min/1,73m ² (75)
Vorhofflimmern (VHF)	Als (Vor-) Diagnose in bisherigen Arztbriefen dokumentiert
Koronare Herzkrankheit (KHK)	Als (Vor-) Diagnose in bisherigen Arztbriefen dokumentiert
Arterielle Hypertonie	Als (Vor-) Diagnose / kardiovaskulärer Risikofaktor in bisherigen Arztbriefen dokumentiert
Diabetes mellitus (DM)	Als (Vor-) Diagnose / kardiovaskulärer Risikofaktor in bisherigen Arztbriefen dokumentiert
Hyperlipidämie	Als (Vor-) Diagnose / kardiovaskulärer Risikofaktor in bisherigen Arztbriefen dokumentiert
Phänotypen der Herzinsuffizienz	
Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)	Linksventrikuläre EF (LVEF) < 50%
Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)	Linksventrikuläre EF (LVEF) ≥ 50%

2.5 Datenanalyse und Statistik

2.5.1 Deskriptive Daten

Diese Arbeit fokussierte sich auf folgende deskriptive Daten:

- Individuelle und kumulative Prävalenz der 3 Komorbiditäten Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Aufnahme
- Intrahospitale Veränderungen dieser Komorbiditäten während des stationären Aufenthalts
- Assoziation der intrahospitalen Veränderungen des Eisenstatus mit denen der Inflammation und der Schwere der Herzinsuffizienz

2.5.2 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Untersuchung war als intrahospitale Mortalität sowie 12-Monats Mortalität/Rehospitalisierung jeder Ursache definiert. Die Analysen fokussierten sich auf den Vergleich der Baseline-Laborparameter Hämoglobin, eGFR und Ferritin als Marker für Patienten mit Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel sowie auf deren kumulativer Einfluss.

Sekundäre Endpunkte sind die individuelle Auswirkung von Hämoglobin, eGFR und Ferritin bei Aufnahme als Marker für Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel sowie der kumulative Effekt dieser 3 Komorbiditäten auf

- die Inzidenzraten (Worsening-Anzahl/Patienten-Anzahl) der intrahospitalen Zustandsverschlechterungen:
all-cause Worsening, WHF und WRF
- die Dauer der Index Hospitalisierung
- den kombinierten Endpunkt Mortalität/ Rehospitalisierung jeglicher Ursache nach 12 Monaten

2.5.3 Statistik

Die Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS 25 (IBM Corp.) und dem Programm R. Alle p-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Die deskriptiven Daten sind mittels absoluter und relativer Häufigkeiten sowie Mittelwert mit Standardabweichung und Median mit 25. und 75. Perzentile dargestellt. Mithilfe von Kreuztabellen wurden die Häufigkeiten ermittelt und mittels Fishers-ExakterTest bzw. Chi-Quadrat-Test und McNemar Test auf Unabhängigkeit überprüft. Die statistische Signifikanz der Unterschiede der Mittelwerte wurde mit Welch-T-Test, der Mediane mit Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test und Jonckheere-Terpstra Test und der Prävalenzen mit dem Binomial Test bewiesen bzw. abgelehnt. Die Assoziation des Eisenstatus und der anderen Faktoren wurde mittels Spearman Korrelation untersucht. Graphisch sind die Korrelationen als Streudiagramme, die Mediane als Box-Plots und die Häufigkeiten als Säulendiagramme, Venn-Diagramme und Histogramme aufgetragen.

2.5.4 Poisson-Verteilungs-Modell

Zur Untersuchung der intrahospitalen Zustandsverschlechterungen (Worsening jeder Ursache, WHF, und WRF) pro Patient und Tag wurde das Poisson-Verteilungsmodell verwendet. Dabei handelt es sich um eine Methode zur Analyse der univariaten diskreten Wahrscheinlichkeitsverteilung von Zähldaten. Aus ihr konnten lineare Modelle mit festen Effekten, bzw. Inzidenz Raten und deren 95%-ige Konfidenzintervalle geschätzt werden. Alle Angaben wurden mittels eines logarithmischen Offsets für die individuelle Dauer des stationären Aufenthalts der Patienten im Krankenhaus adjustiert. Des Weiteren wurde diese Methode benutzt, um den Einfluss der 3 Komorbiditäten auf die Dauer der Index Hospitalisierung zu bestimmen. Die jeweiligen Modelle enthielten die Variablen Hämoglobin als Marker für Anämie, eGFR als Marker für Niereninsuffizienz und logarithmiertes (log) Ferritin als Marker für Eisenmangel.

Mit jedem Modell konnte so eine zu erwartende Inzidenz-Rate verschiedener intrahospitaler Zustandsverschlechterungen pro Patient und Tag oder pro stationärem Aufenthalt ermittelt werden.

Die Formel der Poisson-Verteilungsmodelle für die intrahospitalen Worsening Ereignisse lautet:

$$\begin{aligned} & \log (\text{Worsening-Rate} / \text{Dauer des stationären Aufenthalts}) \\ &= \beta_0 + \beta_1 * \text{Hb} + \beta_2 * \log (\text{Ferritin}) + \beta_3 * \text{eGFR} \\ &= \log (\text{Worsening-Rate}) \\ &= \beta_0 + \beta_1 * \text{Hb} + \beta_2 * \log (\text{Ferritin}) + \beta_3 * \text{eGFR} - \log (\text{Dauer des stationären Aufenthalts}) \end{aligned}$$

Dabei steht β_0 für den Schnittpunkt, β_1 für den Effekt des Hämoglobins bei Aufnahme, β_2 für den Effekt des log Ferritin bei Aufnahme und β_3 für den Effekt der eGFR bei Aufnahme.

Die Formel des Poisson-Verteilungsmodells für die Dauer der Index Hospitalisierung lautet:

$$\begin{aligned} & \log (\text{Dauer der Index Hospitalisierung}) \\ &= \beta_0 + \beta_1 * \text{Hb} + \beta_2 * \text{eGFR} + \beta_3 * \log (\text{Ferritin}) \end{aligned}$$

Dabei steht β_0 für den Schnittpunkt, β_1 für den Effekt des Hämoglobins bei Aufnahme, β_2 für den Effekt der eGFR bei Aufnahme und β_3 für den Effekt des log Ferritin bei Aufnahme.

Graphisch wurden die Ergebnisse der Poisson-Verteilungsmodelle anhand von Lewis-Diagrammen visualisiert, welche die Dauer des Krankenhausaufenthalts auf der x-Achse und das Aufnahmedatum auf der y-Achse aufträgt. Jede Linie stellt einen Patienten dar, die Länge der Linie entspricht der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und jeder Punkt steht für eine individuelle intrahospitale Zustandsverschlechterung.

2.5.5 Prognostische Analysen

Die prognostische Untersuchung des Einflusses von Hämoglobin, eGFR und log Ferritin bei Aufnahme zum 1 Jahres Follow-Up fokussierte sich auf den gemeinsamen Endpunkt Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache. Überlebensanalysen wurden mittels Kaplan-Meier Kurven visualisiert und Gruppenunterschiede mittels log rank Test getestet. Hazard Ratios mit 95% Konfidenzintervallen wurden mittels Cox proportional hazards regression ermittelt. Ebenfalls in Cox Regressionsmodellen wurde für potenzielle Störgrößen der prognostischen Analysen adjustiert, wie z.B. Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse, LVEF.

3. Ergebnisse

I: Bei Aufnahme ins Krankenhaus

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Patientencharakteristika

Von den 623 konsekutiven Patienten wurde der erste Patient am 26.08.2014 (stationär seit 25.08.2014), der letzte am 01.01.2018 (stationär seit 28.12.2017) eingeschlossen. 399 Patienten konnten in die Analysen zum primären Endpunkt aufgenommen werden. Das Studienkollektiv bei Aufnahme hatte ein medianes Alter von 76 Jahren, umfasste einen Frauenanteil von 40% und 51% wiesen eine LVEF $\geq 50\%$ auf.

Zur weiteren biometrischen Differenzierung untersuchten wir die Kohorte nach Vorhandensein von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel sowie nach Einteilung in die Herzinsuffizienz-Phänotypen. Diese Gegenüberstellungen der einzelnen Komorbiditäten und der Phänotypen zeigen Tab. 4 und 5. Alle p-Werte sind explorativ zu betrachten, da keine Korrektur auf multiples Testen stattfand. Die 226 Patienten mit Anämie bei Aufnahme sowie die 298 Patienten mit Niereninsuffizienz bei Aufnahme waren jeweils älter als die Patienten ohne Anämie oder Niereninsuffizienz (77 vs. 75; $p=0,003$, respektive 77 vs. 72; $p<0,001$). Beide Gruppen wiesen annähernd den gleichen Prozentsatz an Frauen auf (38,9% vs. 41,6%; $p=0,607$, respektive 42,3% vs. 33,7%; $p=0,158$). Patienten mit Anämie oder Niereninsuffizienz zeigte vermehrt Stauungszeichen (81,6% vs. 72,2%; $p=0,035$, respektive 80,4% vs. 68,8%; $p=0,023$) und erhielten eine intensivere Therapie. Von den 262 Patienten mit Eisenmangel bei Aufnahme entsprach das mediane Alter von 77 Jahren in etwa dem der Gegengruppe. Der Anteil an Frauen war jedoch höher bei den Patienten mit Eisenmangel (45,2% vs. 30,4%; $p=0,005$). Prinzipiell zeigten Patienten mit einer der 3 Komorbiditäten eine schwerere und länger bestehende Herzinsuffizienz, eine höhere LVEF und mehr kardiale und nicht kardiale Komorbiditäten als Patienten ohne Anämie, Niereninsuffizienz oder Eisenmangel.

Bei Einteilung des Studienkollektivs gemäß den in Tab. 2 dargestellten Kriterien wiesen 187 (47%) Patienten des Studienkollektivs eine HFrEF und 196 (49%) eine HFpEF auf.

Von den fehlenden 16 (4%) Studienteilnehmern konnte keine LVEF ermittelt werden. Patienten mit reduzierter Pumpfunktion hatten eine durchschnittliche Ejektionsfraktion von 31,2% ein medianes Alter von 75 Jahren und waren zu 32,4% weiblich. Patienten mit erhaltener Pumpfunktion hatten eine mittlere Ejektionsfraktion von 59,9%, wiesen ein höheres medianes Alter von 78 Jahren auf und hatten einen größeren Anteil an Frauen mit 48,5%. Beide Gruppen zeigten ähnliche Herzinsuffizienz-Charakteristika und vergleichbare Prävalenzraten der kardialen sowie nicht kardialen Komorbiditäten. Lediglich das NT-proBNP war höher bei Patienten mit HFrEF (5863 vs. 3095, $p < 0,001$).

Tab. 6 stellt die 399 eingeschlossenen Patienten den 224 ausgeschlossenen Patienten gegenüber. Dabei zeigte sich, dass bei den meisten der untersuchten Variablen kein wesentlicher Unterschied bestand. Ausnahme hiervon war die mediane Leukozyten-Zahl (8,0 vs. 8,6; $p = 0,039$).

Für Definitionen der Komorbiditäten siehe Kapitel 2.4.

Tab. 4: Patientencharakteristika bei Aufnahme – Einteilung nach Komorbiditäten

Bei Aufnahme	Alle n=399	A n=226	Keine A n=173	p	NI n= 298	Keine NI n= 101	p	EM n= 261	Kein EM n= 138	p	n
Demographische Charakteristika											
Alter, Jahre	76 [68; 81]	77 [72; 82]	75 [66; 80]	0,003	77 [71; 82]	72 [64; 78]	<0,001	77 [67; 82]	76 [69; 81]	0,812	399
Weiblich, n (%)	160 (40,1)	88 (38,9)	72 (41,6)	0,607	126 (42, 3)	34 (33,7)	0,158	118 (45,2)	42 (30,4)	0,005	399
Body Mass Index, kg/m ²	29,2±6,1	29,1±6,3	29,4±5,9	0,602	29,2±6,1	29,3±6,2	0,959	29,4±6,4	28,9±5,6	0,427	396
HI Charakteristika											
Dauer der HI <1 Jahr	111 (31,7)	57 (28,6)	54 (35,8)	0,166	69 (26,3)	42 (47,7)	<0,001	66 (28,4)	45 (38,1)	0,070	350
NYHA Klasse III/IV	376 (94,5)	216 (96,0)	160 (92,5)	0,183	279 (93,9)	97 (96,0)	0,615	243 (93,5)	133 (96,4)	0,258	398
LVEF ≥50%	196 (51,2)	125 (57,9)	71 (42,5)	0,004	147 (51,4)	49 (50,5)	0,907	127 (50,2)	69 (53,1)	0,666	383
Stauungszeichen*	294 (77,6)	177 (81,6)	117 (72,2)	0,035	230 (80,4)	64 (68,8)	0,023	195 (78,0)	99 (76,7)	0,796	379
Komorbiditäten											
Art. Hypertonie	336 (84,2)	203 (92,3)	133 (78,7)	<0,001	259 (88,7)	77 (79,4)	0,026	223 (87,8)	113 (83,7)	0,279	389
Niereninsuffizienz	298 (74,7)	183 (81,0)	115 (66,5)	0,001	-	-	-	196 (75,1)	102 (73,9)	0,810	399
Eisenmangel	261 (65,4)	161 (71,2)	100 (57,8)	0,006	196 (65,8)	65 (64,3)	0,810	-	-	-	-
Absolut	134 (33,6)	78 (34,5)	56 (32,4)	-	98 (32,9)	36 (35,6)	-	-	-	-	-
Funktionell	127 (31,8)	83 (36,7)	44 (25,4)	-	98 (32,9)	29 (28,7)	-	-	-	-	-
Anämie	226 (56,6)	-	-	-	183 (61,4)	43 (42,6)	0,001	161 (61,7)	65 (47,1)	0,006	399
Hyperlipidämie	206 (51,6)	127 (59,3)	79 (48,2)	0,037	164 (58,2)	42 (43,8)	0,018	139 (56,5)	67 (50,8)	0,330	378
Diabetes mellitus	180 (45,1)	105 (47,7)	75 (44,1)	0,539	149 (50,9)	31 (32,0)	0,001	122 (47,8)	58 (43,0)	0,394	390
Vorhofflimmern	198 (50,1)	113 (50,7)	85 (49,4)	0,839	161 (54,4)	37 (37,4)	0,004	135 (52,3)	63 (46,0)	0,246	395
KHK	179 (44,9)	111 (50,5)	68 (40,2)	0,051	143 (49,0)	36 (37,1)	0,046	128 (50,6)	51 (37,5)	0,014	389

Bei Aufnahme	Alle n=399	A n=226	Keine A n=173	p	NI n= 298	Keine NI n= 101	p	EM n= 261	Kein EM n= 138	p	n
Labor											
Hämoglobin, g/dl	12,1±2,1	10,7±1,4	14,0±1,2	<0,001	11,8±2,0	12,9±2,1	<0,001	11,9±2,0	12,5±2,2	0,005	399
eGFR, ml/min/1,73m ²	46,5 [31,0; 60,0]	40,2 [26,5; 56,8]	53,0 [38,9; 65]	<0,001	38,7 [27,6; 49,1]	70,5 [64,4; 80]	<0,001	46,5 [31,4; 59,9]	46,7 [29,9; 60,4]	0,955	399
Kreatinin, mg/dl	1,4 [1,1; 1,9]	1,6 [1,2; 2,2]	1,3 [1,0; 1,6]	<0,001	1,6 [1,3; 2,1]	1,0 [0,9; 1,1]	<0,001	1,4 [1,1; 1,9]	1,4 [1,1; 1,9]	0,366	399
Ferritin, µg/l	149,0 [84,0; 269,5]	152,8 [70,8; 279,3]	149,0 [90,0; 255,0]	0,838	150,5 [85,0; 272,3]	149,0 [81,5; 265,8]	0,542	97,0 [57,0; 170,5]	342,0 [230,0; 496,0]	<0,001	399
Transferrin, mg/dl	203; 277	195; 269	210; 283	0,003	200; 272	209; 290	0,010	248 [219; 288]	207 [182; 240]	<0,001	398
Transferrin- sättigung %	14,7 [10,6; 21,2]	12,8 [9,1; 18,2]	18,2 [12,8; 25,3]	<0,001	14,4 [10,5; 20,3]	15,3 [10,8; 24,4]	0,187	12,7 [9,5; 16,7]	22,3 [15,4; 29,6]	<0,001	397
Leukozyten, 10 ⁹ /l	8,0 [6,5; 9,6]	7,9 [6,5; 9,3]	8,2 [6,8; 10,4]	0,037	7,0 [6,5; 9,6]	8,2 [6,8; 9,5]	0,212	8,0 [6,6; 9,6]	8,0 [6,5; 9,5]	0,513	399
hsCRP, mg/l	1,4 [0,6; 3,5]	1,9 [0,7; 4,3]	1,0 [0,4; 2,3]	<0,001	1,6 [0,7; 3,8]	0,9 [0,4; 2,0]	<0,001	1,4 [0,6; 2,9]	1,5 [0,6; 4,5]	0,234	399
Troponin, ng/ml	40,9 [24,7; 69,4]	47,4 [30,9; 76,7]	31,4 [19,6; 53,0]	<0,001	46,2 [29,7; 73,6]	24,1 [16,0; 47,9]	<0,001	38,6 [24,7; 62,4]	45,6 [24,7; 89,3]	0,069	364
NT-proBNP, ng/l	4068 [1770; 8544]	4447 [2466; 10616]	3275 [1312; 7452]	0,001	5359 [2467; 11377]	2031 [957; 4405]	<0,001	4054 [2008; 7956]	4068 [1673; 11151]	0,882	396
HI Therapie											
ACEI/AT1- Blocker/ARNI	234 (58,6)	144 (63,7)	90 (52,0)	0,024	178 (59,4)	56 (55,4)	0,484	154 (59,0)	80 (58,0)	0,915	399
Betablocker	268 (67,2)	161 (71,2)	107 (61,8)	0,053	218 (73,2)	50 (49,5)	<0,001	184 (70,5)	84 (60,9)	0,057	399
Aldosteron- antagonisten	99 (24,8)	51 (22,6)	48 (27,7)	0,244	80 (26,8)	19 (18,8)	0,112	76 (29,1)	23 (16,7)	0,007	399
Diuretika	256 (64,2)	161 (71,2)	95 (54,9)	0,001	213 (71,5)	43 (42,6)	<0,001	176 (67,4)	80 (58,0)	0,063	399

* mindestens eines der folgenden: periphere Ödeme, gestaute Jugularvenen, pulmonale Rasselgeräusche: Kontinuierliche Variablen als Mittelwerte (Standardabweichung) oder Mediane (unteres und oberes Quartil), kategoriale Variablen als Häufigkeiten (Prozentwerte).
Abk.: A Anämie, ACEi Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor, ARNI Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor, art. Hypertonie arterielle Hypertonie, AT1-Blocker, Angiotensin 1 Blocker, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, EM Eisenmangel, HI Herzinsuffizienz, hsCRP hoch sensitives C-reaktives Protein, KH Koronare Herzkrankheit, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, n Patientenanzahl, NI Niereninsuffizienz, NT-proBNP amino-terminales pro B-type natriuretisches Peptid, NYHA New York Heart Association

Tab. 5: Patientencharakteristika bei Aufnahme – Einteilung nach Phänotyp der Herzinsuffizienz

Bei Aufnahme	Alle n=399	HFrEF (n=187)	HFpEF (n=196)	p	n
Demographische Charakteristika					
Alter, Jahre	76 [68; 81]	75 [65; 80]	78 [72; 80]	<0,001	399
Weiblich, n(%)	160 (40,1)	61 (32,6)	95 (48,5)	0,002	399
BMI, kg/m ²	29,2±6,1	28,8±5,2	29,7±6,8	0,147	396
HI Charakteristika					
Dauer der HI <1 Jahr	111 (31,7)	50 (29,4)	59 (35,3)	0,295	350
NYHA Klasse III/IV	376 (94,5)	174 (93,0)	186 (95,4)	0,383	398
LVEF ≥50%	196 (51,2)	-	-	-	-
Stauungszeichen*	294 (77,6)	137 (76,1)	146 (78,9)	0,533	379
Komorbiditäten					
Arterielle Hypertonie	336 (84,2)	154 (84,2)	166 (87,4)	0,379	389
Niereninsuffizienz, NI	298 (74,7)	139 (74,3)	147 (75,0)	0,907	399
Eisenmangel, EM	261 (65,4)	126 (67,4)	127 (64,8)	0,666	399
Absoluter EM	134 (33,6)	63 (50,0)	65 (51,2)	-	-
Funktioneller EM	127 (31,8)	63 (50,0)	62 (48,8)	-	-
Anämie, A	226 (56,6)	91 (48,7)	125 (63,8)	0,004	399
Hyperlipidämie	206 (51,6)	94 (53,1)	101 (54,6)	0,833	378
Diabetes mellitus	180 (45,1)	81 (45,0)	91 (46,9)	0,756	390
Vorhofflimmern	198 (50,1)	97 (52,7)	97 (49,7)	0,608	395
KHK	179 (44,9)	99 (54,7)	75 (38,9)	0,003	389
Labor					
Hämoglobin, g/dl	12,1±2,1	12,5±2,1	11,8±2,0	0,001	399
eGFR, ml/min/1,73m ²	46,5 [31,0; 60,0]	47,0 [31,8; 60,0]	46,6 [30,6; 59,9]	0,629	399
Kreatinin, mg/dl	1,4 [1,1; 1,9]	1,4 [1,1; 1,9]	1,3 [1,1; 1,7]	0,269	399
Ferritin, µg/l	149,0 [84,0; 269,5]	149,0 [86,0; 256,0]	149,0 [77,5; 269,8]	0,978	399
Transferrin, mg/dl	237 [203; 277]	240 [206; 284]	234 [202; 271]	0,205	398
TSAT, %	14,7 [10,6; 21,2]	14,6 [10,7; 19,9]	14,6 [10,5; 21,9]	0,883	397
Leukozyten, 10 ⁹ /l	8,0 [6,5; 9,6]	8,0 [6,5; 9,6]	8,1 [6,6; 9,6]	0,526	399
hsCRP, mg/l	1,4 [0,6; 3,5]	1,2 [0,6; 3,0]	1,5 [0,6; 3,9]	0,232	399
Troponin, ng/ml	40,9 [24,7; 69,4]	41,4 [24,6; 75,1]	40,1 [24,7; 62,4]	0,627	364
NT-proBNP, ng/l	4068 [1770; 8544]	5863 [2745; 12809]	3095 [1297; 6362]	<0,001	396
HI Therapie					
ACEi/AT1-Blocker/ARNI	234 (58,6)	110 (58,8)	116 (59,2)	>0,999	399
Betablocker	268 (67,2)	124 (66,3)	129 (65,8)	>0,999	399
Aldosteronantagonist	99 (24,8)	61 (32,6)	35 (17,9)	0,001	399
Diuretika	256 (64,2)	110 (58,8)	137 (69,9)	0,025	399

* mindestens eines der folgenden: periphere Ödeme, gestaute Jugularvenen, pulmonale Rasselgeräusche
kontinuierliche Variablen als Mittelwerte (Standardabweichung) oder Mediane (unteres und oberes Quartil),
kategoriale Variablen als Häufigkeiten (Prozentwerte). Abk.: ACEi Angiotension-Converting-Enzym-
Inhibitor, ARNI Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor, AT1-Blocker, Angiotensin 1 Blocker, BMI body
mass index, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HFpEF Herzinsuffizienz mit erhaltener
Ejektionsfraktion, HFrEF Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, HI Herzinsuffizienz, hsCRP hoch
sensitives C-reaktives Protein, KHK Koronare Herzkrankheit, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, n
Patientenzahl, NT-proBNP amino-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, NYHA New York Heart
Association, TSAT Transferrinsättigung,

Tab. 6: Patientencharakteristika bei Aufnahme der in die Analysen eingeschlossenen versus ausgeschlossenen Patienten

Bei Aufnahme	Alle n=623	Eligibel n=399	Nicht Eligibel n=224	p	n
Demographische Charakteristika					
Alter, Jahre	76 [68; 82]	76 [68; 81]	76 [68; 82]	0,863	623
Weiblich, n(%)	246 (39,5)	160 (40,1)	87 (38,8)	0,864	623
BMI, kg/m ²	29,1±6,8	29,2±6,1	28,8±8,0	0,474	618
HI Charakteristika					
Dauer der HI <1 Jahr	185 (29,7)	111 (31,7)	74 (37,6)	0,188	547
NYHA Klasse III/IV	581 (94,9)	376 (94,5)	205 (95,8)	0,565	612
LVEF ≥50%	306 (53,4)	196 (51,2)	110 (57,9)	0,132	573
Stauungszeichen*	440 (77,2)	294 (77,6)	146 (76,4)	0,752	570
Komorbiditäten					
Arterielle Hypertonie	517 (84,9)	336 (84,2)	181 (82,3)	0,195	609
Niereninsuffizienz, NI	452 (72,6)	298 (74,7)	154 (68,8)	0,113	623
Anämie, A	360 (57,8)	226 (56,6)	134 (59,8)	0,448	623
Hyperlipidämie	302 (51,2)	206 (51,6)	96 (45,3)	0,032	580
Vorhofflimmern	290 (46,5)	198 (50,1)	92 (43,2)	0,107	608
KHK	275 (44,1)	179 (44,9)	96 (45,1)	0,864	602
Diabetes mellitus	264 (43,4)	180 (45,1)	84 (38,5)	0,074	608
Labor					
Hämoglobin, g/dl	12,1±2,1	12,1±2,1	12,3±2,1	0,371	623
eGFR, ml/min/1,73m ²	45,8 [31,8; 61,6]	46,5 [31,0; 60,0]	44,6 [34,0; 65,8]	0,197	623
Kreatinin, mg/dl	1,4 [1,1; 1,8]	1,4 [1,1; 1,9]	1,4 [1,0; 1,7]	0,176	623
Leukozyten, 10 ⁹ /l	8,1 [6,6; 9,8]	8,0 [6,5; 9,6]	8,6 [6,7; 10,4]	0,039	623
hsCRP, mg/l	1,8 [0,6; 3,4]	1,4 [0,6; 3,5]	1,6 [0,6; 3,4]	0,755	623
Troponin, ng/ml	39,7 [23,6; 72,8]	40,9 [24,7; 69,4]	37,3 [21,9; 95,3]	0,648	512
NT-proBNP, ng/l	4144 [1881; 9006]	4068 [1770; 8544]	4811 [1952; 10035]	0,427	581
HI Therapie					
ACEi/AT1-Blocker/ARNI	363 (58,3)	234 (58,6)	129 (57,8)	0,866	622
Betablocker	406 (65,2)	268 (67,2)	138 (61,9)	0,189	622
Aldosteronantagonist	154 (24,7)	99 (24,8)	55 (24,7)	>0,999	622
Diuretika	401 (64,4)	256 (64,2)	145 (65,0)	0,862	622

* mindestens eines der folgenden: periphere Ödeme, gestaute Jugularisvenen, pulmonale Rasselgeräusche
Für Definitionen siehe Kapitel 2, kontinuierliche Variablen als Mittelwerte (Standardabweichung) oder Mediane (unteres und oberes Quartil), kategoriale Variablen als Häufigkeiten (Prozentwerte).

Abk.: ACEi Angiotension-Converting-Enzym-Inhibitor, ARNI Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor, AT1-Blocker, Angiotensin 1 Blocker, Aus ausgeschlossene Patienten, BMI body mass index, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Ein eingeschlossene Patienten, HI Herzinsuffizienz, hsCRP hoch sensitives C-reaktives Protein, KHK Koronare Herzkrankheit, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, n Patientenanzahl, nt-proBNP amino-terminales pro B-Typ natriuretrisches Peptid, NYHA New York Heart Association

3.1.2 Hämoglobin, eGFR und Parameter des Eisenstoffwechsels

Das mittlere Hämoglobin der Patienten bei Aufnahme war $12,1 \pm 2,1$ g/dl, mit einem Minimum von 7,6 g/dl und Maximum von 17,5 g/dl. Die mediane eGFR bei Aufnahme war 46,5 (31; 60) ml/min/1,73 m², mit Spitzenwerten von 6,7 und 101,7 ml/min/1,73 m². Beide Variablen sind annähernd normalverteilt wie in Abb.5 zu sehen ist. Die Parameter des Eisenstoffwechsels wiesen alle eine rechtsschiefe Kurve auf, das Ferritin und die Transferrin-Sättigung TSAT wesentlich ausgeprägter als Transferrin. Alle 3 Werte waren somit nicht normalverteilt ($p < 0,001$). Das mediane Ferritin betrug 149 (84; 270) µg/l, das mediane Transferrin 238 (203; 278) mg/dl und die mediane TSAT 14,6 (10,5; 21,2) %.

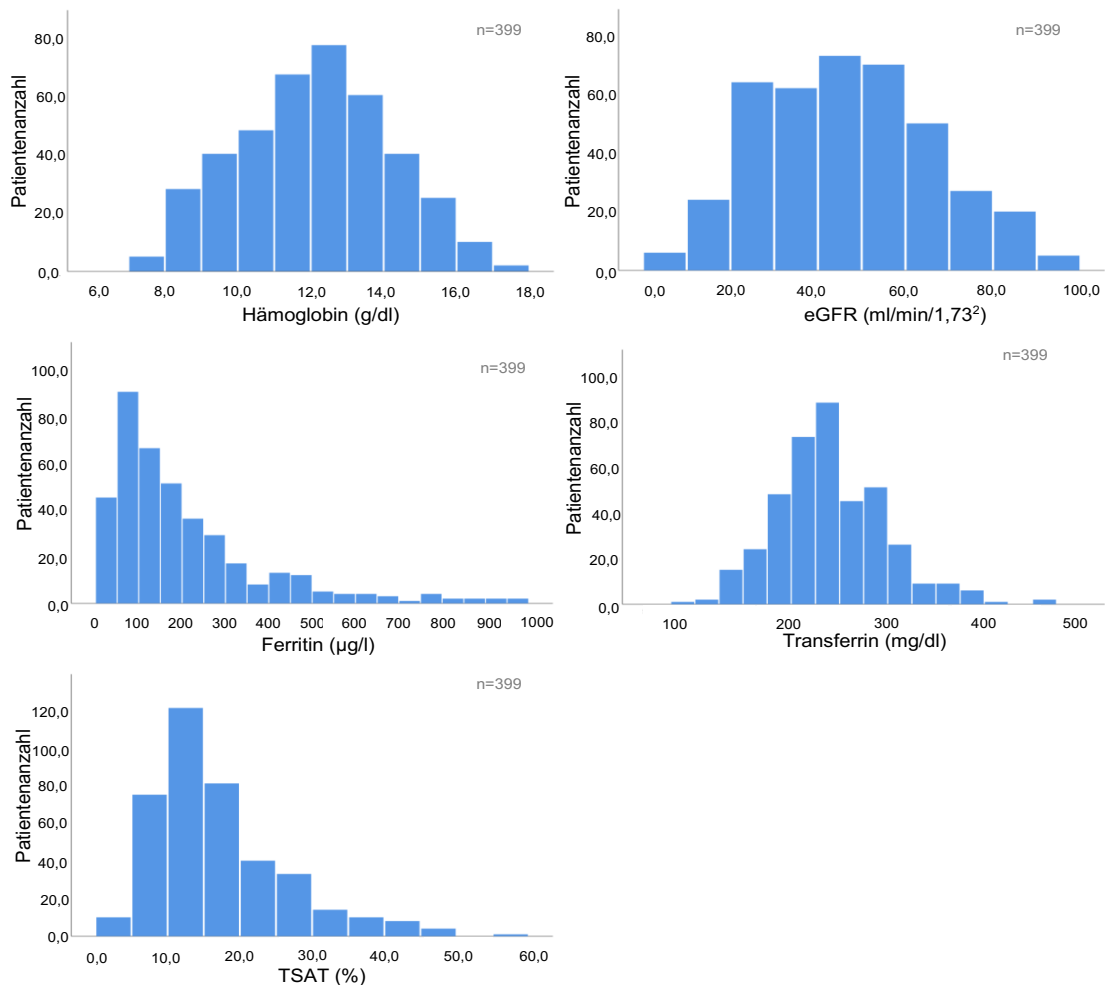


Abb. 5: Verteilung der Laborparameter bei Aufnahme

Abk.: eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, TSAT Transferrinsättigung

3.2 Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Aufnahme

3.2.1 Individuelle Prävalenz der Komorbiditäten

Abb. 6 zeigt die Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel individuell bei Aufnahme. Insgesamt war bei 56,6% der Patienten Anämie, bei 74,7% Niereninsuffizienz und bei 65,4% ein Eisenmangel vorhanden. Während die Komorbiditäten Niereninsuffizienz und Eisenmangel sich bei HFrEF und HFpEF ähnlich ausgeprägt waren wie beim gesamten Studienkollektiv, wies die Anämie signifikante Unterschiede auf. Bei der Gruppe mit reduzierter Pumpfunktion hatten nur 48,7% eine Anämie, bei erhaltener Pumpfunktion jedoch 63,8% ($p=0,004$).

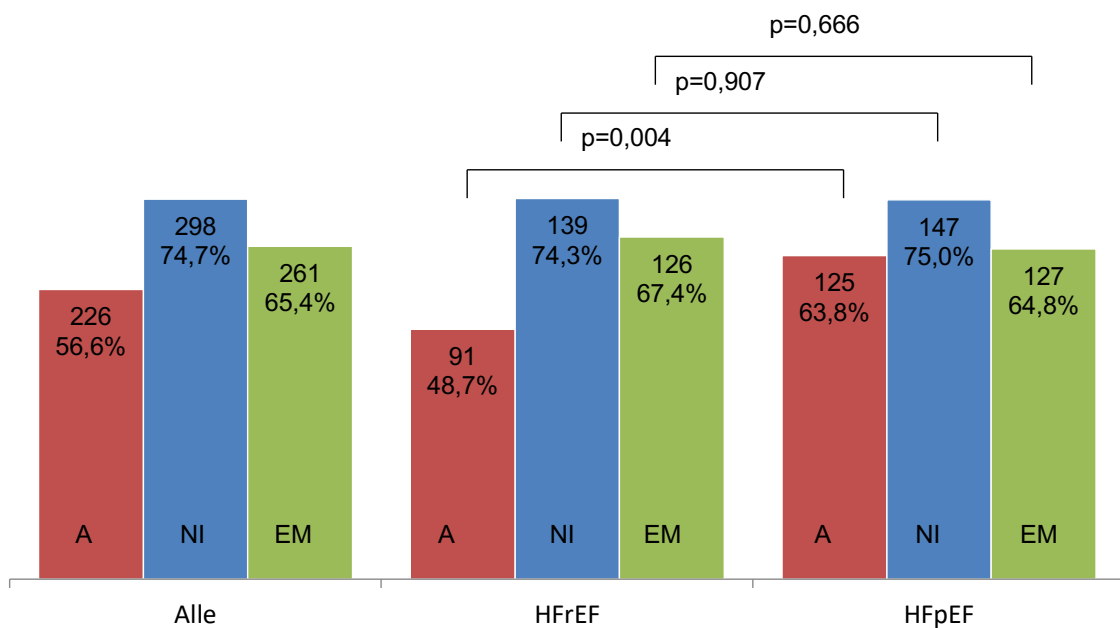


Abb. 6: Individuelle Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Aufnahme aller Patienten (links) und unterteilt in die Phänotypen der Herzinsuffizienz (Mitte und rechts)

Abk.: A Anämie, EM Eisenmangel, HFpEF Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HFrEF Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, NI Niereninsuffizienz

3.2.2 Individuelle Prävalenz der Subtypen des Eisenmangels

Abb. 7 zeigt die individuellen Prävalenzen der Subtypen des Eisenmangels. Sowohl beim gesamten Kollektiv von 399 Patienten als auch in den Subgruppen HF_rEF (187 Patienten) und HF_pEF (196 Patienten) waren der absolute und der funktionelle Eisenmangel bei Aufnahme etwa gleich häufig.

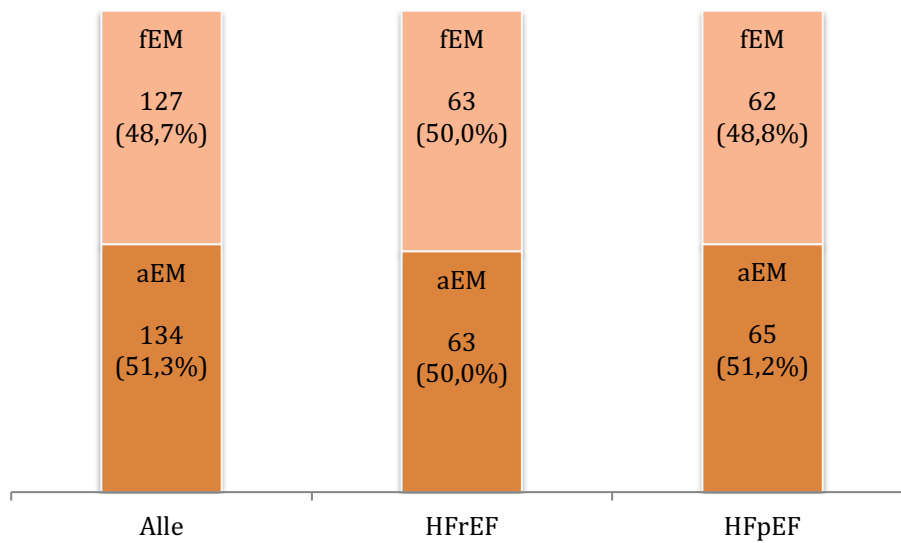
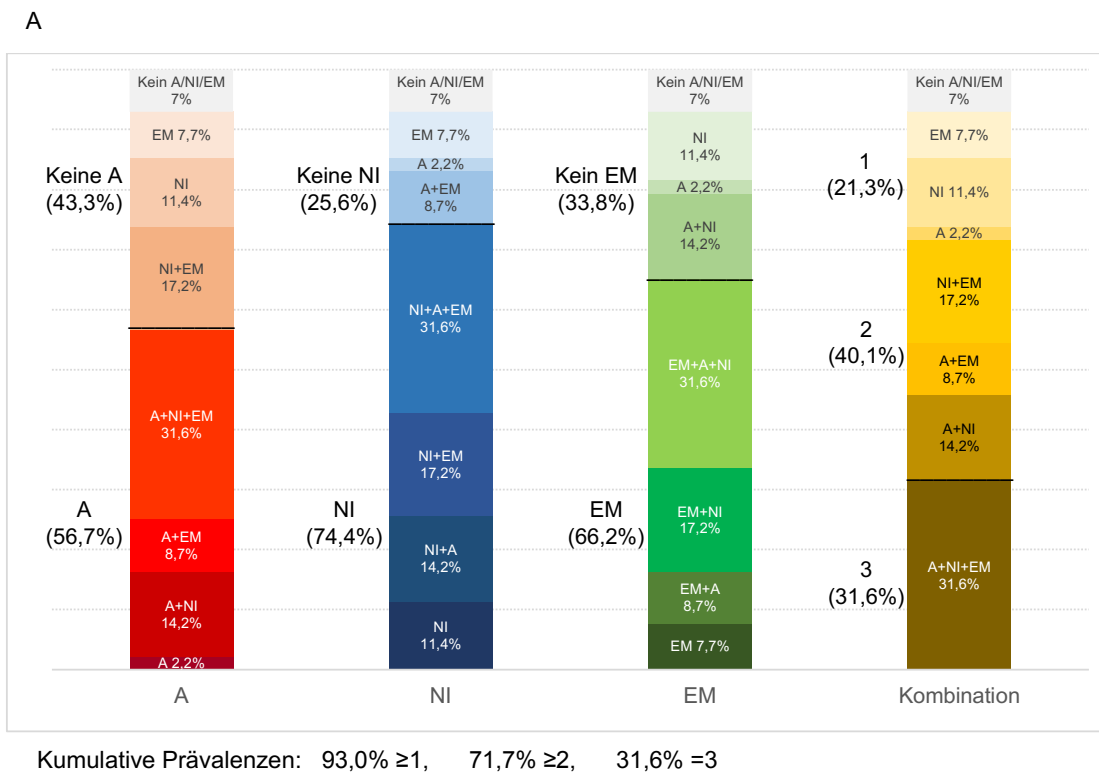


Abb. 7: Individuelle Prävalenz der Subtypen des Eisenmangels bei Aufnahme aller Patienten (links) und unterteilt in die Phänotypen der Herzinsuffizienz (Mitte und rechts)

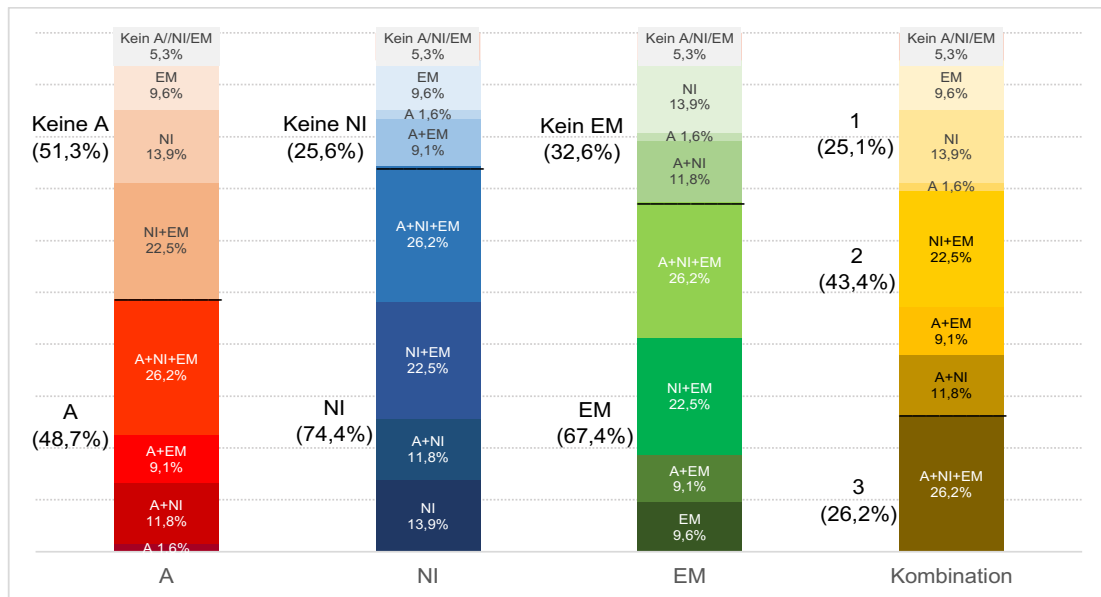
Abk.: aEM absoluter Eisenmangel, fEM funktioneller Eisenmangel, HF_pEF Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HF_rEF Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion,

3.2.3 Kombinierte Prävalenzen der Komorbiditäten

Die Prävalenzen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Aufnahme sind in Abb. 8A für das gesamte Studienkollektiv dargestellt. Die Prävalenzen aller 3 Komorbiditäten waren sehr hoch: 93% der Patienten wiesen mindestens eine Komorbidität auf, 71,7% mindestens 2, und 31,6% alle 3 Komorbiditäten. Wurden Patienten mit HFrEF (Abb. 8B) und HFpEF (Abb. 8C) getrennt betrachtet, hatten bei HFrEF verglichen mit HFpEF numerisch weniger Patienten keine der 3 Komorbiditäten (5,3% vs. 8,7%; $p=0,234$). Verglichen mit HFrEF-Patienten fanden sich bei HFpEF signifikant häufiger alle 3 Komorbiditäten (26,2% vs. 37,8%; $p=0,016$).

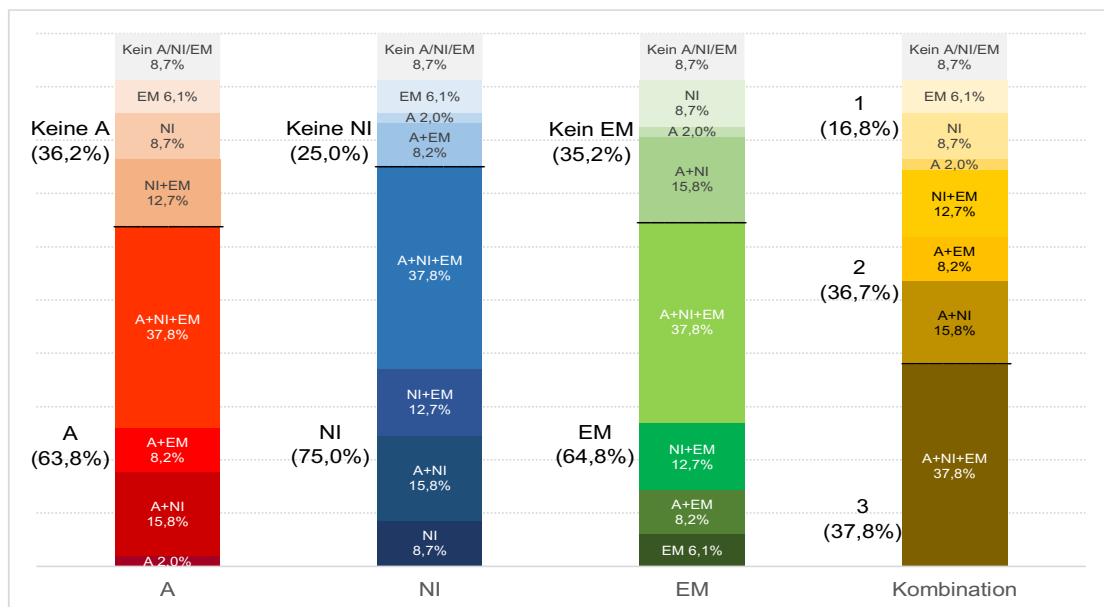


B



Kumulative Prävalenzen: 94,7% ≥1, 69,6% ≥2, 26,2% =3

C



Kumulative Prävalenzen: 91,3% ≥1, 74,5% ≥2, 37,8% =3

Abb. 8: Kombinierte Prävalenzraten von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Aufnahme aller Patienten (A), HFREF (B) und HFpEF (C)

Abk.: A Anämie, EM Eisenmangel, NI Niereninsuffizienz,

II: Intrahospitalphase

3.3 Mortalität im Krankenhaus

Die mediane Dauer des stationären Aufenthalts aller Patienten betrug 10 (7;15) Tage. Von den 399 Patienten bei Aufnahme verstarben 9 (2,3%) im Krankenhaus. Diese Anzahl der intrahospitalen Mortalität erlaubte keine weitergehenden Analysen. Dennoch ließ sich deskriptiv beschreiben, dass jeder der im Krankenhaus Verstorbenen mindestens eine der 3 Komorbiditäten Anämie, Niereninsuffizienz oder Eisenmangel aufwies. 5 der 9 intrahospital verstorbenen Patienten hatten alle 3 Komorbiditäten. Innerhalb der Herzinsuffizienz Phänotypen konnte kein Unterschied festgestellt werden. (Tab. 7)

Tab. 7: Intrahospitale Mortalität

	Anzahl der Komorbiditäten				HF Phänotyp	
	0	1	2	3	HFrEF	HFpEF
Gesamtzahl	28	85	160	126	187	196
Intrahospitale Mortalität	0 (0,0%)	1 (1,2%)	3 (1,9%)	5 (3,9%)	4 (2,1%)	5 (2,6%)

Abk.: HF Herzinsuffizienz, HFpEF Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HFrEF Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

3.4 Veränderungen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel während des stationären Aufenthalts

Für die Untersuchung von Veränderungen während der Hospitalisierungsphase qualifizierten 277 Patienten. Bei Entlassung wies das Studienkollektiv einen niedrigeren BMI, weniger Stauungszeichen und eine verbesserte NYHA Klasse auf. (Tab. 8) Zudem hatten sich die meisten untersuchten Laborparameter verändert, darunter auch die Eisen- und Entzündungsparameter wie Leukozyten und hsCRP. Dagegen wiesen weder das Hämoglobin als Marker für Anämie noch eGFR als Marker für Niereninsuffizienz signifikante Unterschiede zwischen Aufnahme und Entlassung auf.

Tab. 8: Veränderung klinischer Zeichen und Laborparameter während der Hospitalphase

	Aufnahme n=277	Entlassung n=277	p	n
Klinische Charakteristika				
Body Mass Index, kg/m ²	29,4±6,2	28,0±6,5	<0,001	273
NYHA Klasse III / IV	222 (94,5)	104 (44,3)	<0,001	235
LVEF ≥50%	141 (50,9)	147 (53,1)	0,210	277
Stauungszeichen*	205 (78,8)	127 (51,0)	<0,001	233
Labor				
Hämoglobin [g/dl]	12,1±2,1	12,2±2,1	0,066	277
eGFR [ml/min/1,73m ²]	46,5 (30,4;60,4)	45,0 (30,0;60,0)	0,072	277
Kreatinin [mg/dl]	1,4 (1,1; 1,8)	1,3 (1,0; 1,9)	0,091	277
Ferritin [µg/l]	152,0 (84,0; 278,3)	181,0 (94,5; 318,5)	<0,001	277
Transferrin [mg/dl]	238 (203; 280)	243 (208; 281)	<0,001	277
Transferrinsättigung [%]	14,5 (10,6; 21,2)	16,9 (11,6; 24,2)	<0,001	277
Leukozyten [10 ⁹ /l]	8,1 (6,5; 9,8)	7,3 (5,8; 9,3)	<0,001	277
hsCRP [mg/l]	1,3 (0,6; 3,5)	1,0 (0,4; 2,2)	<0,001	277
Troponin [ng/ml]	41,0 (25,5; 70,0)	39,6 (28,0; 97,1)	0,379	259
NT-proBNP [ng/l]	4457 (1819; 8825)	2969 (1104; 6410)	<0,001	274

* mindestens eines der folgenden Kriterien: periphere Ödeme, gestaute Jugularisvenen, pulmonale Rasselgeräusche

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

Abk.: eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, hsCRP hoch sensitives C-reaktives Protein, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, n Patientenanzahl, NT-proBNP amino-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, NYHA New York Heart Association

3.4.1 Veränderung der Komorbiditäten während der Hospitalisierung

Abb. 9 führt die Prävalenzen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel individuell bei Aufnahme und Entlassung für alle Patienten und aufgeteilt in die Herzinsuffizienz-Phänotypen auf. Während Anämie (57,0% vs. 54,5%; $p=0,219$) und Niereninsuffizienz (73,6% vs. 75,5%; $p=0,266$) sich insgesamt kaum veränderten, sank die Prävalenz von Eisenmangel während des stationären Aufenthalts signifikant um 9% (65,0% vs. 56,0%; $p=0,001$). Auch bei HF_rEF unterschied sich nur die Prävalenz des Eisenmangels signifikant um 13,3% (66,2% vs. 52,9%; $p=0,001$) zwischen Aufnahme und Entlassung. Bei HF_pEF blieben die Prävalenzraten aller 3 Komorbiditäten beinahe unverändert. Die Prävalenz des Eisenmangels sank nur um 4,9% (63,8% vs. 58,9%; $p=0,129$).

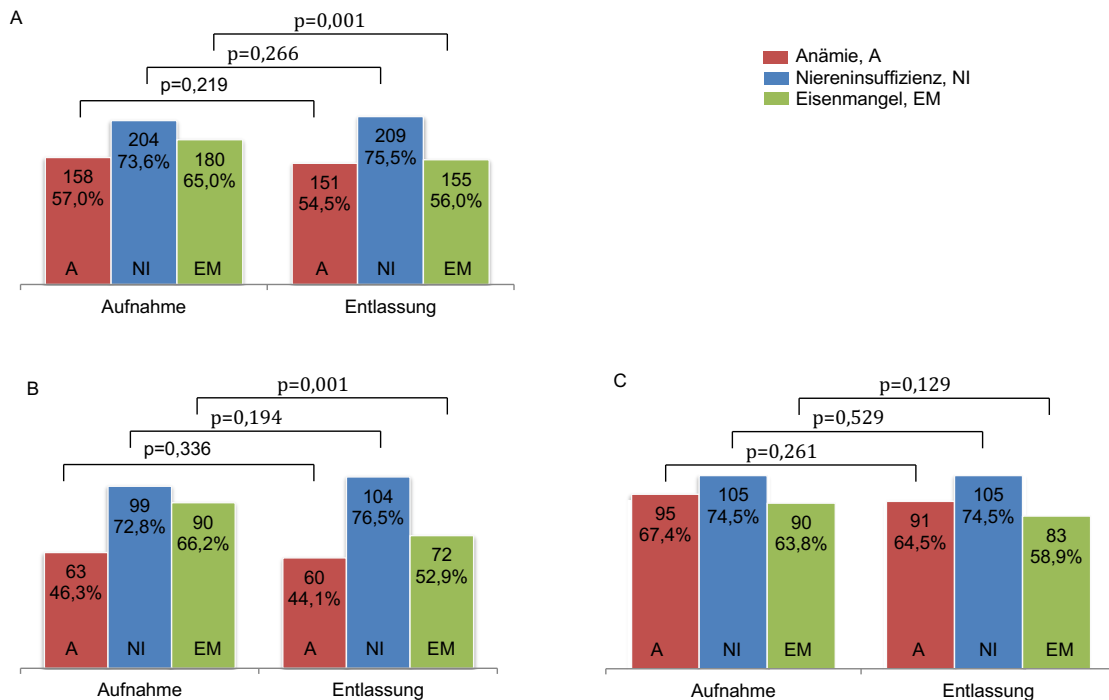


Abb. 9: Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Aufnahme versus Entlassung bei allen Patienten (A) und in Subgruppen nach Phänotyp der Herzinsuffizienz: HF_rEF (B) & HF_pEF (C)

Abk.: A Anämie, EM Eisenmangel, HF_pEF Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HF_rEF Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, NI Niereninsuffizienz

3.4.2 Veränderung in der Prävalenz der Subtypen des Eisenmangels

Abb. 10 zeigt die Veränderung der Subtypen des Eisenmangels. Bei dem gesamten Patientenkollektiv sank die Prävalenz des absoluten Eisenmangels über den stationären Aufenthalt signifikant (32,1% vs. 26,7%; $p=0,030$), während die Prävalenz des funktionellen Eisenmangels sich nicht signifikant veränderte. Bei HFrEF ist genau das Gegenteil zu beobachten. Der absolute Eisenmangel nahm wenig ab und die Veränderung des funktionellen Eisenmangels war groß (33,1% vs. 22,1%; $p=0,003$). Patienten mit HFpEF, bei denen sich die Rate des gesamten Eisenmangels kaum unterschied, zeigten allerdings eine signifikante Abnahme des absoluten Eisenmangels (31,2% vs. 22,7%; $p=0,016$) und als einzige Gruppe eine Zunahme des funktionellen Eisenmangels (32,6% vs. 36,2%; $p=0,207$).

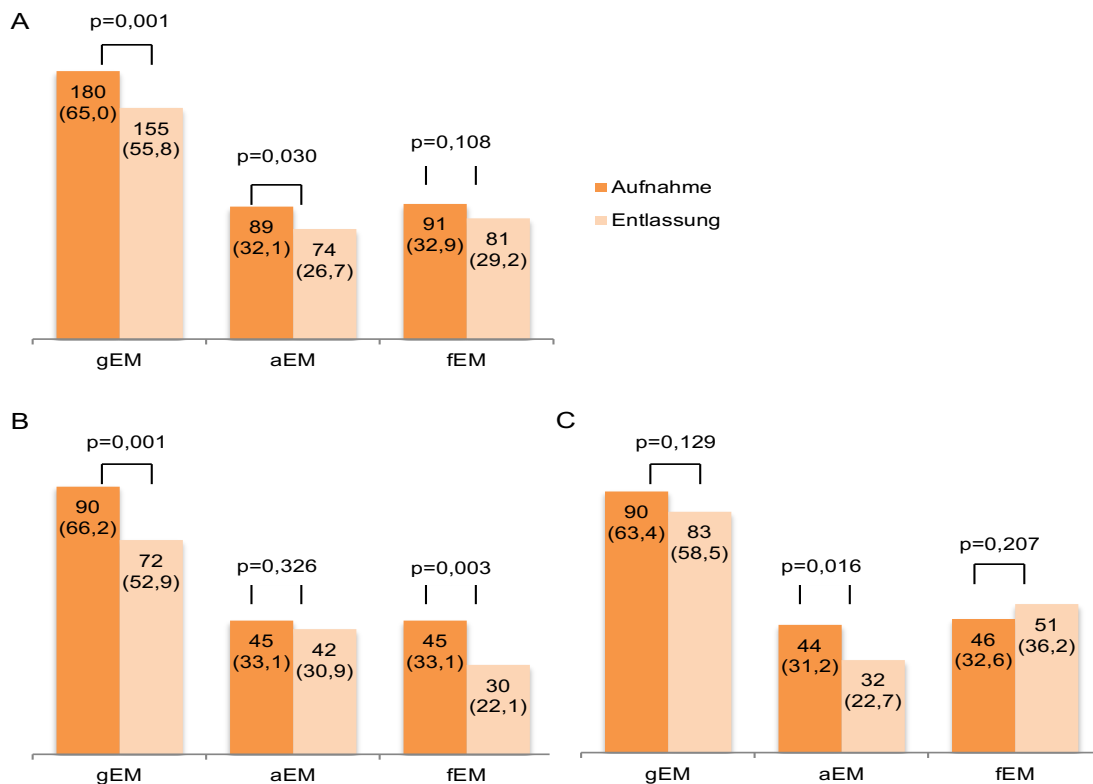


Abb. 10: Prävalenzen der Subtypen des Eisenmangels bei Aufnahme und Entlassung aller Patienten (A) und unterteilt in die Herzinsuffizienz-Phänotypen: HFrEF (B) und HFpEF (C)

Abk.: aEM absoluter Eisenmangel, fEM funktioneller Eisenmangel, gEM gesamter Eisenmangel, HFpEF Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HFrEF Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

3.5 Veränderung des Eisenstatus während des stationären Aufenthalts

3.5.1 Eisenstatus insgesamt

Abb. 11 stellt die Prävalenzen des Eisenmangels insgesamt bei Aufnahme und Entlassung gegenüber. Von allen 277 Patienten wiesen 42 (15,2%) Patienten, die bei Aufnahme einen Eisenmangel hatten, keinen mehr bei Entlassung auf. Dagegen trat bei 17 (6,1%) Patienten während der Index Hospitalisierung neu ein Eisenmangel (gemäß üblicher Definition) auf. Wurden Patienten mit HFrEF und HFpEF getrennt betrachtet, nahm die Prävalenz von Eisenmangel bei Patienten mit HFrEF numerisch häufiger ab als bei Patienten mit HFpEF (18,4% vs. 12,1%). (Abb. 13) Bei beiden Phänotypen kam es vergleichbar häufig zu einem Neuauftreten von Eisenmangel (5,2% vs. 7,0%).

3.5.2 Subtypen des Eisenmangels

Abb. 12 stellt die Veränderungen der Eisenmangel-Subtypen dar. Die größten Veränderungen des Gesamtkollektivs waren beim funktionellen Eisenmangel zu sehen. 30% der Patienten wiesen diesen bei Entlassung nicht mehr auf; im Vergleich zum absoluten Eisenmangel, der sich lediglich in 16% der Patienten rückbildete. Ein Neuauftreten während des stationären Aufenthaltes war ebenso fast ausschließlich dem funktionellen Eisenmangel zuzuordnen. Noch stärkere Fluktuationen des funktionellen Eisenmangels waren bei HFrEF-Patienten zu beobachten, während HFpEF-Patienten gegensätzlich dazu eine hohe Persistenz des funktionellen Eisenmangels aufwiesen. Ebenso wechselten 20% der Patienten des absoluten Eisenmangels bei Entlassung zum funktionellen, was die Gesamt-Prävalenz des funktionellen Eisenmangels während des stationären Aufenthaltes sogar numerisch ansteigen ließ. (Abb. 14)

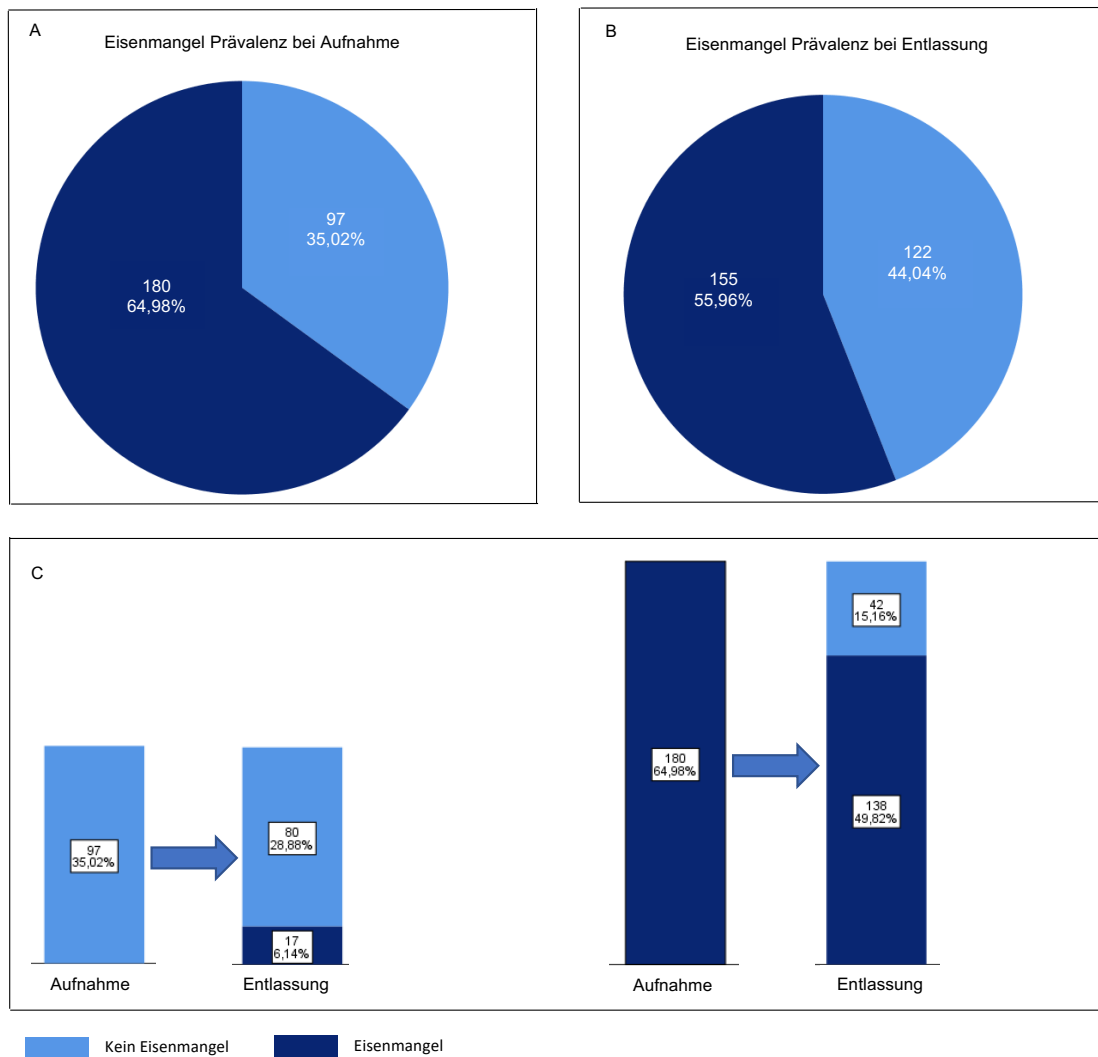


Abbildung 11: Veränderung des Eisenmangels während des stationären Aufenthalts aller Patienten. Prävalenz bei Aufnahme (A), Prävalenz bei Entlassung (B), Dynamik während des stationären Aufenthalts (C).

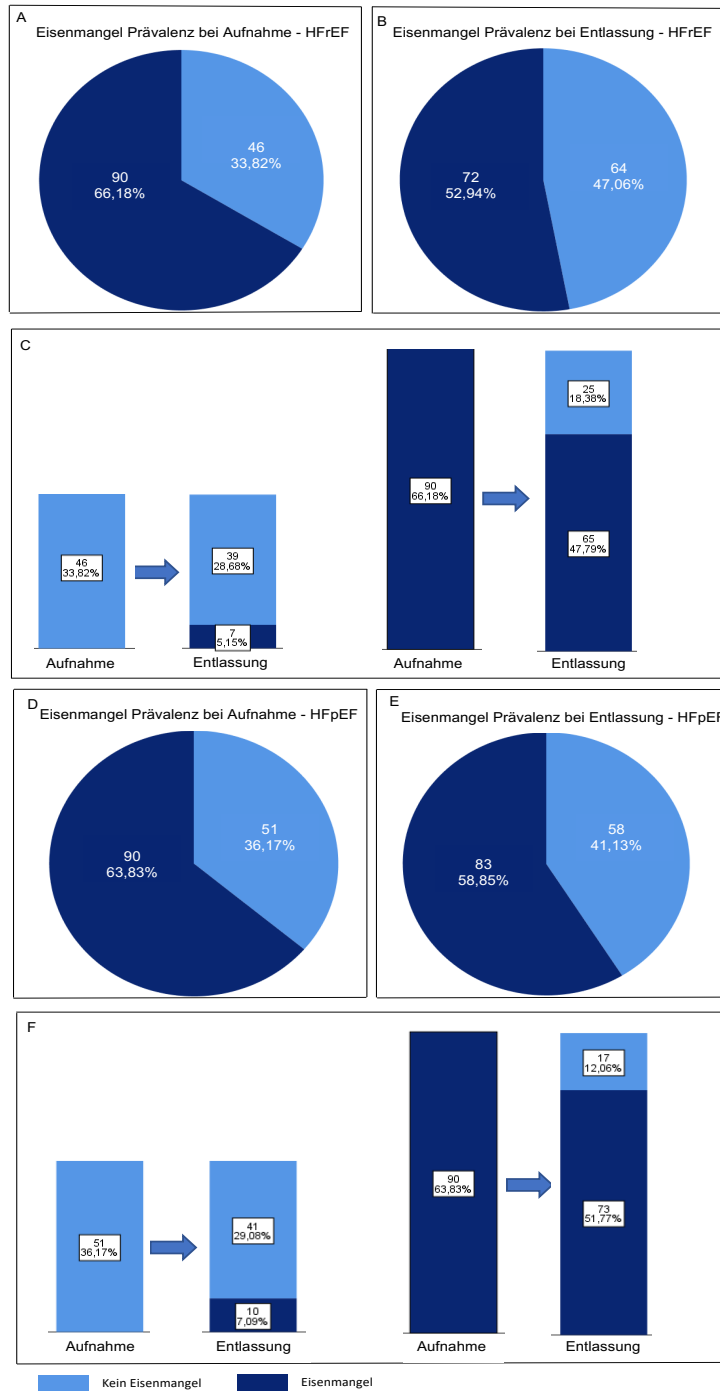


Abb. 12: Veränderung des Eisenmangels während des stationären Aufenthalts abhängig vom Phänotyp der Herzinsuffizienz. Prävalenz bei Aufnahme HFrEF (A), Prävalenz bei Entlassung HFrEF (B), Dynamik während des stationären Aufenthalts HFrEF (C), Prävalenz bei Aufnahme HFpEF (D), Prävalenz bei Entlassung HFpEF (E), Dynamik während des stationären Aufenthalts HFpEF (F).

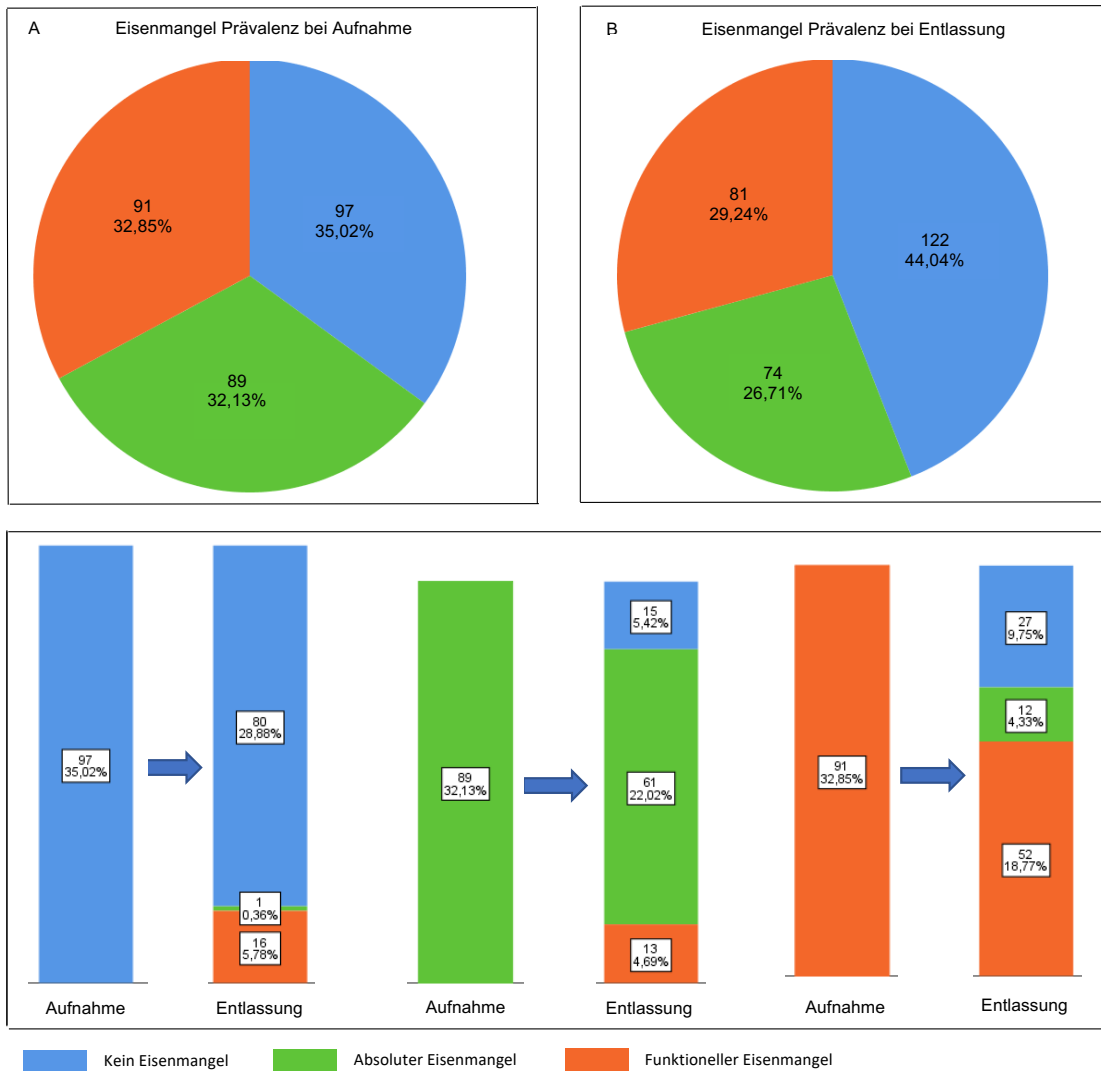


Abbildung 13: Veränderung der Subtypen des Eisenmangels während des stationären Aufenthalts aller Patienten. Prävalenz bei Aufnahme (A), Prävalenz bei Entlassung (B), Dynamik während des stationären Aufenthalts (C).

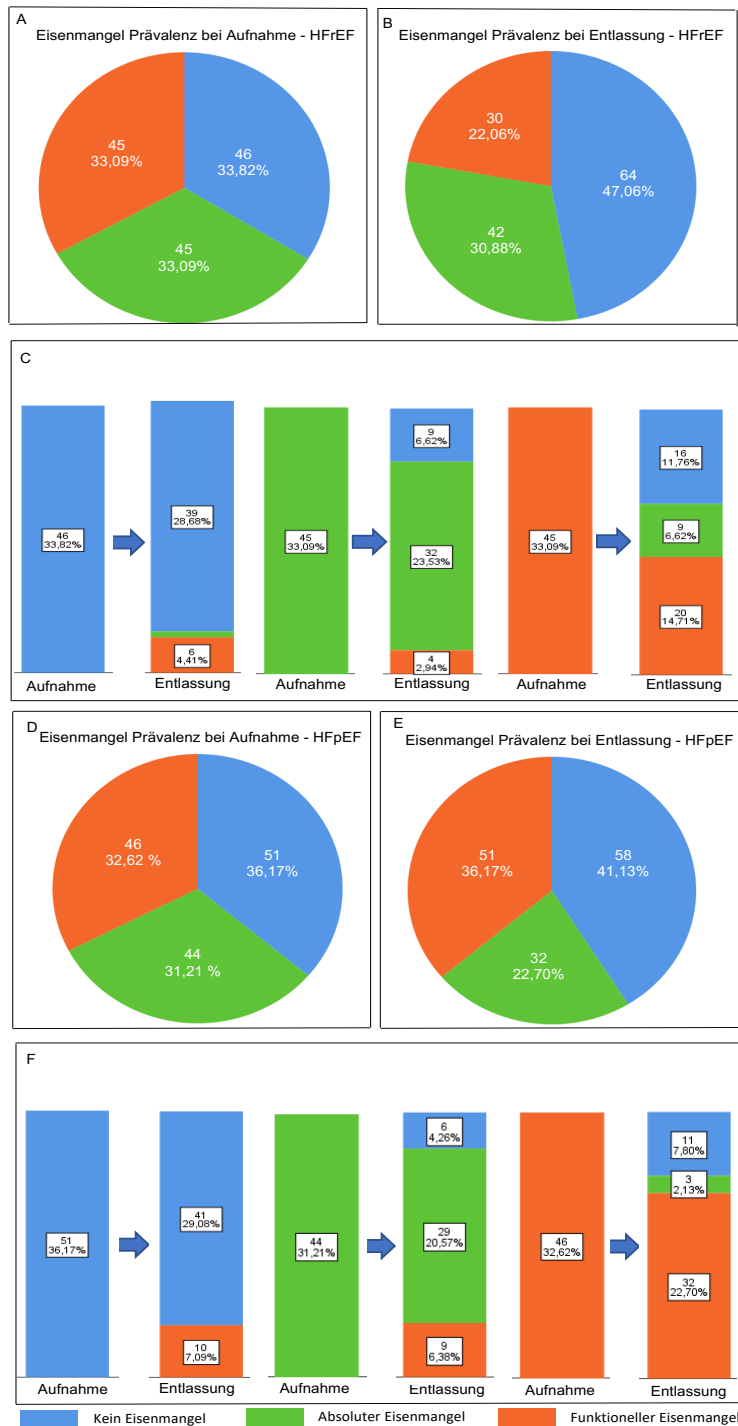


Abb. 14: Veränderung der Subtypen des Eisenmangels während des stationären Aufenthalts abhängig vom Phänotyp der Herzinsuffizienz. Prävalenz bei Aufnahme HFrEF (A), Prävalenz bei Entlassung HFrEF (B), Dynamik während des stationären Aufenthalts HFrEF (C), Prävalenz bei Aufnahme HFpEF (D), Prävalenz bei Entlassung HFpEF (E), Dynamik während des stationären Aufenthalts HFpEF (F).

3.6 Veränderungen des Eisenstatus und deren Assoziation mit Inflammation und Schweregrad der Herzinsuffizienz

3.6.1 nach Phänotyp der Herzinsuffizienz

Während der Index Hospitalisierung kam es bei den 277 Patienten der Verlaufskohorte zu signifikanten Veränderungen aller Eisenparameter. Wie in Tab. 9 dargestellt, stiegen sowohl Ferritin (152 vs. 181 µg/l), als auch Transferrin (238 vs. 243 mg/dl) und TSAT (14,5 vs. 16,9%) an, während das NT-proBNP und die Marker der Inflammation (Leukozyten und C-reaktives Protein) sich während des stationären Aufenthalts verringerten (für alle $p < 0,001$). Es fand sich eine positive Korrelation zwischen Veränderungen des Ferritins und der Leukozytenzahl ($r = 0,177$; $p = 0,003$) sowie zwischen Veränderungen von Ferritin und hsCRP ($r = 0,312$; $p < 0,001$). Veränderungen des Ferritins und des NT-proBNP Wertes korrelierten dagegen nicht.

Die verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz zeigten ähnliche Ausgangswerte bei Aufnahme (Ausnahme NT-proBNP), eine ähnliche mediane Dauer der Index Hospitalisierung (11 vs. 10; $p = 0,999$) und ebenso eine Veränderung des Eisenstatus. Allerdings hatten HFrefEF-Patienten einen größeren Anstieg des Ferritins und des TSATs als HFpEF-Patienten. Im Vergleich dazu wiesen Patienten mit HFpEF eine geringere Reduktion der Inflammationsmarker (Leukozyten, hsCRP) und des NT-proBNPs auf. Das Ferritin korrelierte in beiden Gruppen positiv mit hsCRP, in HFrefEF stärker als in HFpEF ($r = 0,348$ vs. $r = 0,291$; beide $p < 0,001$). Die positive Korrelation zwischen Ferritin und Leukozytenzahl bestand nur noch bei HFpEF, allerdings ähnlich schwach wie bei allen 277 Patienten. (Tab. 10)

Tab. 9: Intrahospitale Veränderungen der Laborparameter während des stationären Aufenthalts unterteilt in HFrEF und HFpEF

Intrahospitale Veränderungen	Aufnahme	Entlassung	p
Alle (n=277)			
Ferritin (µg/l)	152 (84; 278)	181 (95; 319)	<0.001
Transferrin (mg/dl)	238 (203; 280)	243 (208; 281)	<0.001
TSAT (%)	14,5 (10,6; 21,2)	16,9 (11,6; 24,2)	<0.001
NT-proBNP (ng/l)	4464 (1886; 8865)	2969 (1104; 6410)	<0.001
Leukozyten (10⁹/l)	8,1 (6,5; 9,8)	7,3 (5,8; 9,3)	<0.001
hsCRP (mg/l)	1,3 (0,6; 3,5)	1,0 (0,4; 2,2)	<0.001
HFrEF (n=136)			
Ferritin (ng/ml)	154 (84; 268)	181 (88; 320)	0.017
Transferrin (mg/dl)	240 (207; 285)	247 (209; 282)	0.001
TSAT (%)	14,4 (10,7; 20,6)	18,1 (11,7; 24,8)	<0.001
NT-proBNP (ng/l)	6028 (3126; 14359)	4134 (1972; 10766)	<0.001
Leukozyten (10⁹/l)	8,1 (6,4; 10,1)	7,3 (5,8; 9,1)	<0.001
hsCRP (mg/l)	1,2 (0,6; 3,0)	0,8 (0,4;1,8)	<0.001
HFpEF (n=141)			
Ferritin (µg/l)	152 (83; 297)	163 (104; 320)	<0.001
Transferrin (mg/dl)	235 (198; 273)	234 (205; 280)	0.068
TSAT (%)	14,7 (10,6; 22,2)	16,2 (10,9; 23,5)	0.012
NT-proBNP (ng/l)	3645 (1116; 6719)	2260 (770; 4686)	<0.001
Leukozyten (10⁹/l)	8,1 (6,7; 9,6)	7,5 (5,9; 9,5)	0.001
hsCRP (mg/l)	1,6 (0,6; 4,0)	1,2 (0,5; 2,6)	<0.001

Abk.: HFpEF Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HFrEF Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, hsCRP hoch sensitives C-reaktives Protein, NT-proBNP amino-terminales pro B-type natriuretisches Peptid, TSAT Transferrinsättigung,

Tab. 10: Die Assoziationen der Veränderung des Eisenstatus bei allen Patienten und in Subgruppen nach Phänotyp

Assoziation	Alle n=277		HF _r EF n=136		HF _p EF n=141	
	Koeffizient	p	Koeffizient	p	Koeffizient	p
Ferritin & NT-proBNP	0.033	0.595	-0.062	0.477	0.134	0.121
Ferritin & Leukozyten	0.177*	0.003	0.168	0.051	0.176*	0.037
Ferritin & hsCRP	0.312**	<0.001	0.348**	<0.001	0.291**	<0.001
TSAT & NT-proBNP	-0.135*	0.028	-0.175*	0.047	-0.070	0.420
TSAT & Leukozyten	-0.018	0.763	-0.112	0.199	0.078	0.361
TSAT & hsCRP	-0.132*	0.029	-0.063	0.473	-0.182*	0.032

Abk.: hsCRP hoch sensitives C-reaktives Protein, HF_pEF Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HF_rEF Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, NT-proBNP amino-terminales pro B-type natriuretisches Peptid, TSAT Transferrinsättigung

3.6.2 nach Veränderungen des Ferritins

Tab. 11 stellt die intrahospitalen Änderungen des Eisenstatus, der Inflammationsmarker und des NT-proBNPs unter Berücksichtigung des Ferritin-Verlaufs während der Index Hospitalisierung dar. Bei 171 (62%) Patienten stieg das Ferritin während des stationären Aufenthalts, bei 106 (38%) sank es. Beide Gruppen hatten eine vergleichbare mittlere Dauer der Index Hospitalisierung von 11 Tagen ($p=0,784$). Die Subgruppe mit Ferritin-Anstieg zeigte ebenso einen signifikanten Anstieg des TSATs (15,0 vs. 19,2; $p<0,001$), jedoch keine wesentliche Veränderung des hsCRPs (1,1 vs. 1,1; $p=0,155$). Im Vergleich dazu blieb das TSAT annähernd unverändert in der Subgruppe mit Ferritin-Abfall (14,3 vs. 14,2; $p=0,705$), während sich das hsCRP verringerte (1,9 vs. 0,9; $p<0,001$). In dieser Subgruppe korrelierten die Veränderungen des Ferritins und des hsCRPs positiv. (Tab. 12) NT-proBNP und Leukozyten verhielten sich in beiden Gruppen ähnlich.

Tab. 11: Intrahospitale Veränderungen der Laborparameter während des stationären Aufenthalts in Abhängigkeit der Änderung des Ferritins während der Index Hospitalisierung

Intrahospitale Veränderungen	Aufnahme	Entlassung	p
Alle (n=277)			
Ferritin (µg/l)	152 (84; 278)	181 (95; 319)	<0,001
Transferrin (mg/dl)	238 (203; 280)	243 (208; 281)	<0,001
TSAT (%)	14,5 (10,6; 21,2)	16,9 (11,6; 24,2)	<0,001
NT-proBNP (ng/l)	4464 (1886; 8865)	2969 (1104; 6410)	<0,001
Leukozyten (10 ⁹ /l)	8,1 (6,5; 9,8)	7,3 (5,8; 9,3)	<0,001
hsCRP (mg/l)	1,3 (0,6; 3,5)	1,0 (0,4; 2,2)	<0,001
Ferritin Anstieg (n=172)			
Ferritin (µg/l)	149 (71; 262)	227 (114; 347)	<0,001
Transferrin (mg/dl)	236 (201; 281)	235 (207; 274)	0,070
TSAT (%)	15,0 (10,6; 21,3)	19,2 (12,9; 26,8)	<0,001
NT-proBNP (ng/l)	4034 (1789; 8619)	2708 (1047; 5387)	<0,001
Leukozyten (10 ⁹ /l)	8,1 (6,5; 9,8)	7,5 (5,9; 9,9)	0,008
hsCRP (mg/l)	1,1 (0,5; 2,9)	1,1 (0,4; 2,9)	0,155
Ferritin Abfall (n=106)			
Ferritin (µg/l)	174 (93; 298)	122 (76; 239)	<0,001
Transferrin (mg/dl)	239 (205; 278)	251(215; 286)	0,001
TSAT (%)	14,3 (10,7; 20,5)	14,2 (10,3; 19,8)	0,705
NT-proBNP (ng/l)	5528 (1963; 10689)	3647 (1276; 9374)	<0,001
Leukozyten (10 ⁹ /l)	8,1 (6,6; 9,9)	7,1 (5,7; 8,8)	<0,001
hsCRP (mg/l)	1,9 (0,8; 4,6)	0,9 (0,4; 1,6)	<0,001

Abk.: hsCRP hoch sensitives C-reaktives Protein, NT-proBNP amino-terminales pro B-type natriuretisches Peptid, TSAT Transferrinsättigung

Tab. 12: Assoziationen des Eisenstatus in Abhängigkeit der Veränderungen des Ferritins während der Index Hospitalisierung

Assoziation	Alle n=277		Ferritin Anstieg n=171		Ferritin Abfall n=106	
	Koeffizient	p	Koeffizient	p	Koeffizient	p
Ferritin & NT-proBNP	0,033	0,595	-0,110	0,159	0,162	0,105
Ferritin & Leukozyten	0,177**	0,003	0,099	0,200	0,110	0,263
Ferritin & hsCRP	0,312**	<0,001	0,109	0,155	0,262**	0,007
TSAT & NT-proBNP	-0,135*	0,028	-0,156*	0,048	-0,164	0,103
TSAT & Leukozyten	-0,018	0,763	-0,077	0,321	-0,010	0,921
TSAT & hsCRP	-0,132*	0,029	-0,170*	0,028	-0,294**	0,003

Abk.: hsCRP hoch sensitives C-reaktives Protein, NT-proBNP amino-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, TSAT Transferrinsättigung

3.7 Einfluss von Hämoglobin, eGFR und Ferritin als Marker für Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf intrahospitale Zustandsverschlechterungen

3.7.1 Inzidenz der intrahospitalen Zustandsverschlechterungen

Unter den 399 untersuchten Patienten traten insgesamt 688 intrahospitale Zustandsverschlechterungen jeder Ursache auf. Die Abb. 15 zeigt die Inzidenz der verschiedenen intrahospitalen Zustandsverschlechterungen: Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptome/-Zeichen (WHF), Verschlechterung der Nierenfunktion (WRF), Verschlechterung der Vitalparameter, Verschlechterung der kardialen Biomarker, Verschlechterung der Leberfunktion, andere kardiovaskuläre Verschlechterungen und andere nicht-kardiovaskuläre Verschlechterungen. Am häufigsten mit 31% waren WHF und mit 24% WRF. Eine weitere Untergruppe, die mit 29% oft vorkam, waren die Zustandsverschlechterungen aufgrund nicht-kardiovaskulärer Ursachen. Zu dieser Gruppe zählen viele Aspekte wie z.B. ein CRP-Anstieg, ungeklärtes Fieber, Synkopen, Frakturen und Allergien. In der vorliegenden Arbeit wurden nur WHF, WRF sowie die gesamten intrahospitalen Zustandsverschlechterungen, Worsening jeder Ursache, untersucht.

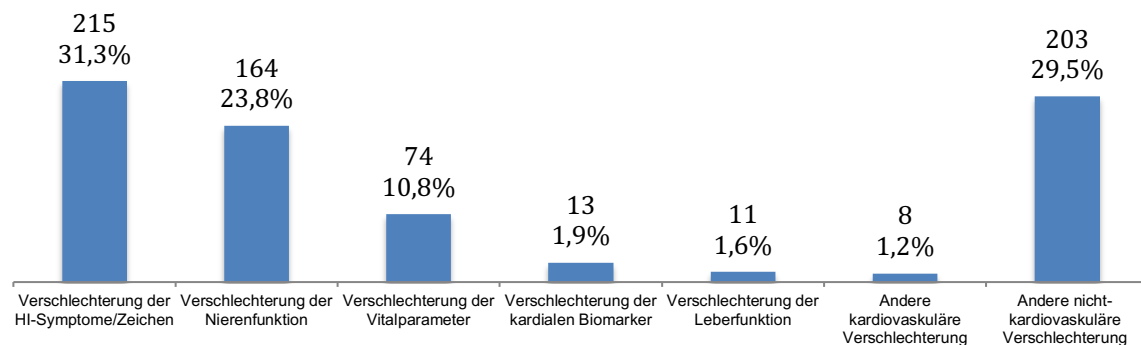


Abb. 15: Prävalenz der verschiedenen intrahospitalen Zustandsverschlechterungen

3.7.2 Zustandsverschlechterung jeder Ursache

In Abb. 16 ist die Häufigkeitsverteilung der intrahospitalen Zustandsverschlechterungen jeder Ursache aufgezeigt. Im Mittel trat diese $1,7 \pm 2,3$ – mal (Median: 1 (0;2)) pro Patient auf. Patienten mit Anämie, Niereninsuffizienz oder Eisenmangel wiesen jeweils signifikant mehr Zustandsverschlechterungen jeder Ursache während des stationären Aufenthalts auf als Diejenigen ohne die oben genannten Komorbiditäten. In Tab. 13 ist zu sehen, dass das gemeinsame Auftreten aller 3 Komorbiditäten die Inzidenzrate pro Krankenhausaufenthalt um mehr als das 3,5-fache steigerte. (2,39 vs. 0,63; $p < 0,001$)

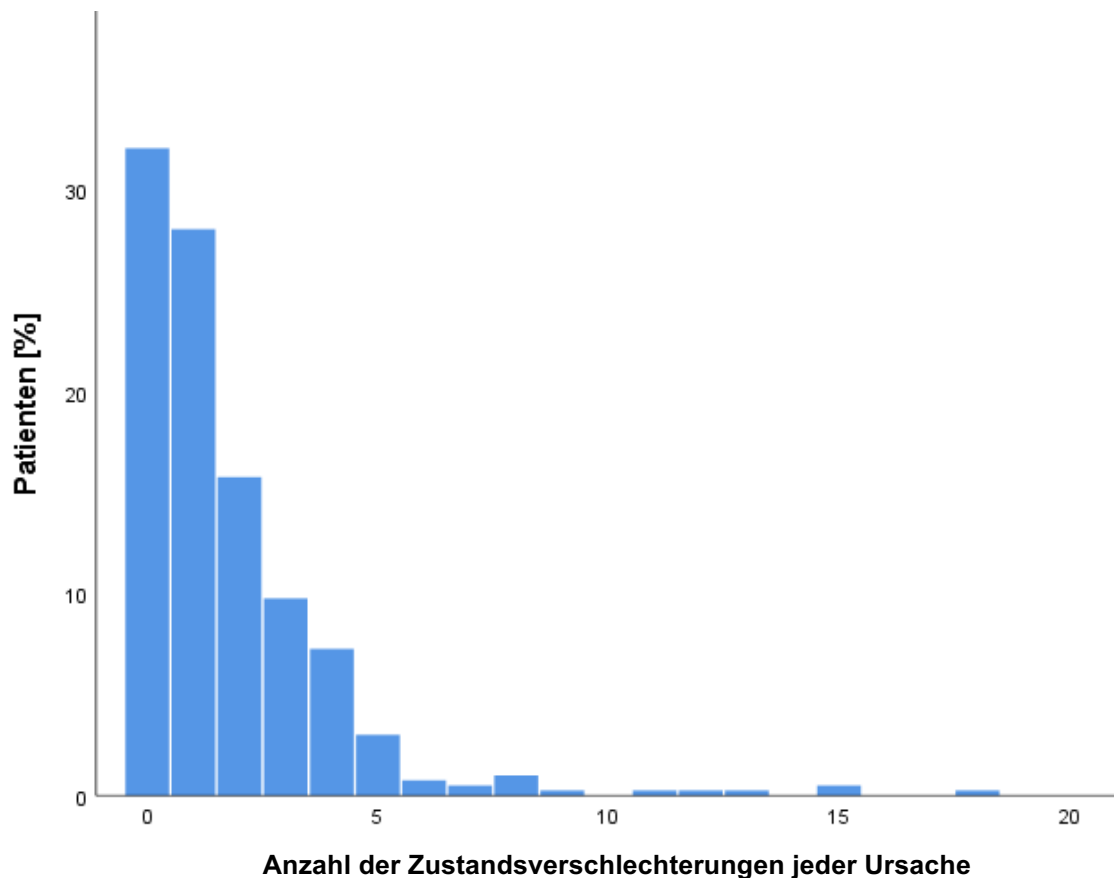


Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Zustandsverschlechterung jeder Ursache

Tab. 13: Inzidenzraten der intrahospitalen Zustandsverschlechterungen jeder Ursache während des stationären Aufenthalts in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Aufnahme

A, NI, EM	Patientenanzahl	Worsening-Anzahl	Inzidenzrate	p-Wert*
0	27	17	0,63	-
1	86	103	1,20	-
2	159	264	1,66	-
3	127	304	2,39	<0,001

* statistische Signifikanz des p-Trend

Abk.: A Anämie, EM Eisenmangel, NI Niereninsuffizienz

Tab. 14 zeigt Ergebnisse der Poisson-Verteilungs-Analyse. Diese ergab signifikante Effekte für log Ferritin (Effekt=-0,013; $p < 0,001$) und eGFR (Effekt=-0,156; $p < 0,001$) für die Worsening-Rate jeder Ursache pro Patient und Tag. Der Effekt des Hämoglobins (Effekt=-0,021; $p = 0,291$) erwies sich als nicht signifikant. Für jedes $\mu\text{g/l}$ Abfall des Ferritins stieg die Worsening-Rate pro Patient und Tag um 1,2%. Pro $\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ Abfall der eGFR nahm die Inzidenzrate um 14,4% zu.

Tab. 14: Effekte von Hämoglobin, eGFR und log Ferritin bei Aufnahme auf intrahospitale Zustandsverschlechterungen jeder Ursache

Parameter	Effekt	IRR	95% CI	p-Wert
Hämoglobin	-0,021	0,980	0,942 1,018	0,291
eGFR	-0,013	0,988	0,983 0,992	<0,001
Log Ferritin	-0,155	0,856	0,791 0,927	<0,001

Abk.: eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, IRR Incidence Rate Ratio, log Ferritin logarithmiertes Ferritin, 95% CI 95%-iges Konfidenzintervall

Abb. 17 visualisiert den individuellen sowie den kombinierten Einfluss von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf die Häufigkeit intrahospitaler Zustandsverschlechterungen während der Index-Hospitalisierung. Jede Linie stellt einen Patienten dar, die Länge der Linie entspricht der stationären Aufenthaltsdauer und jeder Punkt steht für eine intrahospitale Zustandsverschlechterung jeder Ursache.

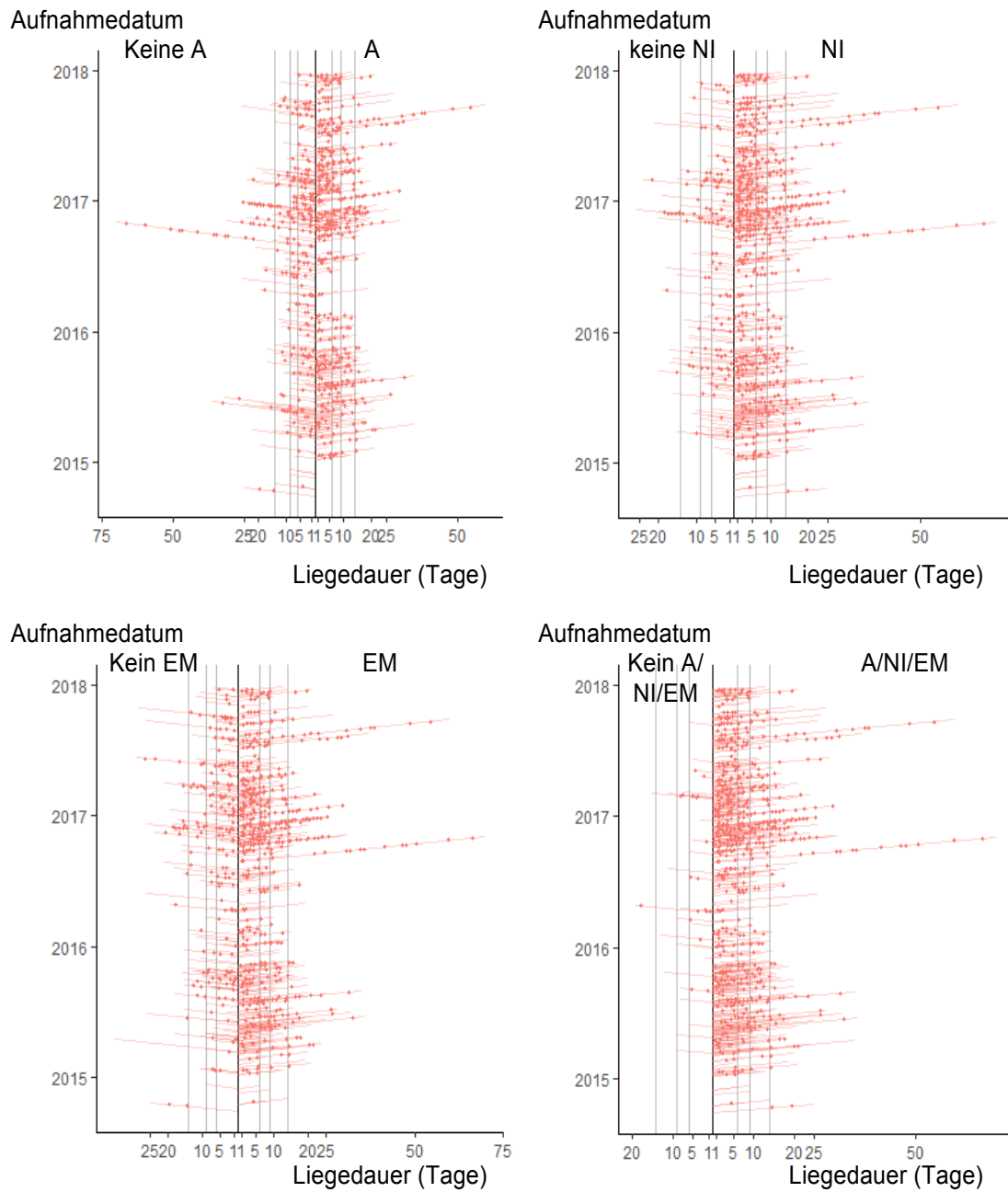


Abb. 17: Individueller und kombinierter Einfluss von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf intrahospitale Zustandsverschlechterungen jeder Ursache

Abk.: A Anämie, EM Eisenmangel, NI Niereninsuffizienz,

3.7.3 Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptome/-Zeichen (WHF)

In Abb. 18 ist die Häufigkeitsverteilung der WHF zu sehen. Die durchschnittliche Rate der WHF pro Krankenhausaufenthalt betrug $0,5 \pm 1,0$ (Median: 0 (0;1)) pro Person. Erneut zeigten Patienten mit Anämie, Niereninsuffizienz oder Eisenmangel höhere Inzidenzraten des intrahospitalen WHF. Tab. 15 zeigt, dass die Koexistenz aller 3 genannten Komorbiditäten diese Rate signifikant um mehr als das 3-fache steigerte im Vergleich zu Patienten, die keine Komorbidität aufwiesen. (0,70 vs. 0,21; $p=0,011$)

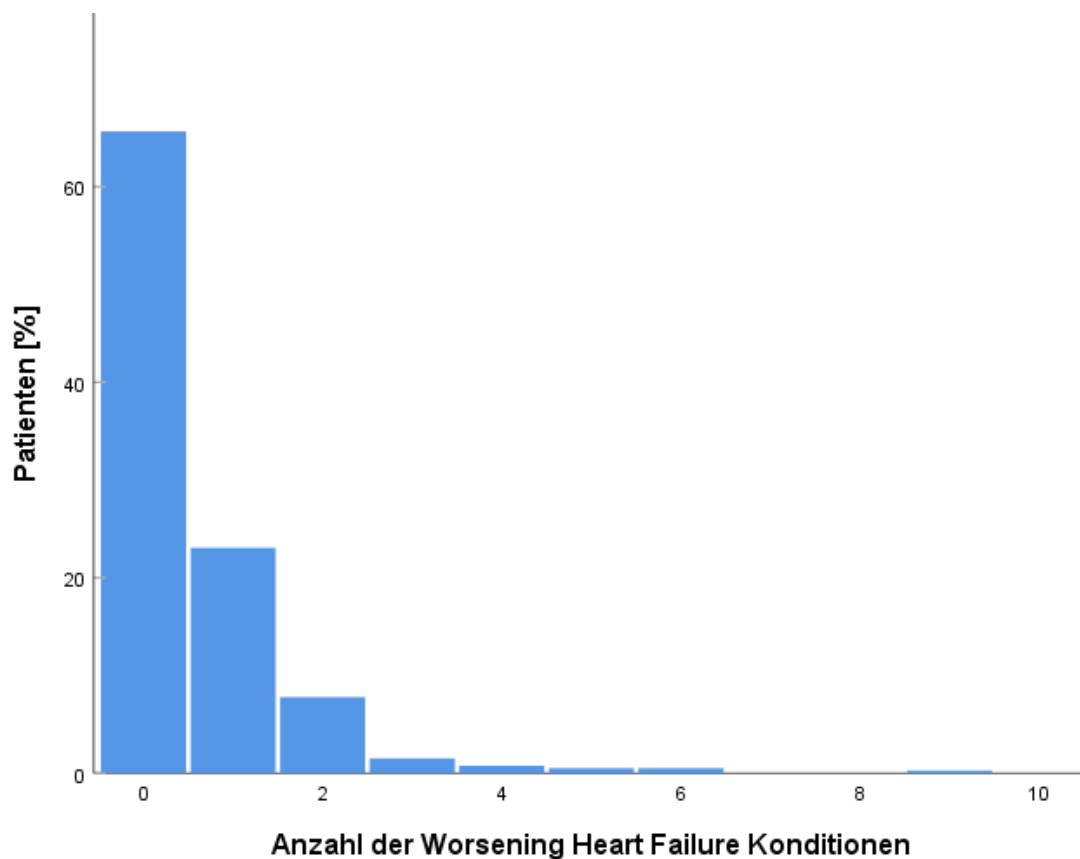


Abb. 18: Häufigkeitsverteilung von Ereignissen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptome/-Zeichen während des stationären Aufenthaltes (WHF)

Tab. 15: Inzidenzrate der intrahospitalen Worsening Heart Failure während des stationären Aufenthalts in Abhängigkeit der kombinierten Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel

A, NI, EM	Patientenanzahl	Worsening-Anzahl	Inzidenzrate	p-Wert*
0	27	6	0,22	-
1	86	30	0,35	-
2	159	90	0,57	-
3	127	89	0,70	0,011

* statistische Signifikanz des p-Trend

Abk.: A Anämie, EM Eisenmangel, NI Niereninsuffizienz

Tab. 16 führt die Ergebnisse der Poisson-Verteilungs-Analyse der WHF auf. Für eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptome/-Zeichen hatten alle drei der oben genannten Parameter signifikante Effekte auf die WHF-Rate pro Patient und Tag. Den stärksten Effekt zeigte log Ferritin (Effekt=-0,143; p=0,048), gefolgt von Hämoglobin (Effekt=-0,071; p=0,048) und eGFR (Effekt=-0,008; p=0,049). Pro µg/l, die das log Ferritin sank, stieg die WHF-Rate um 13,3%. Bei Hämoglobin betrug der Unterschied 6,8% und bei eGFR 0,7%.

Tab. 16: Effekte von Hämoglobin, eGFR und log Ferritin bei Aufnahme auf die Inzidenzrate der Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptome/-zeichen

Parameter	Effekt	IRR	95% CI		p-Wert
Hämoglobin	-0,071	0,932	0,869	0,999	0,048
eGFR	-0,008	0,993	0,985	0,999	0,049
Log Ferritin	-0,143	0,867	0,752	0,998	0,048

Abk.: eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, IRR Incidence Rate Ratio, log Ferritin logarithmiertes Ferritin, 95% CI 95%-iges Konfidenzintervall

Abb. 19 stellt die individuellen und kombinierten Einflüsse von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf die intrahospitalen WHF-Rate gegenüber.

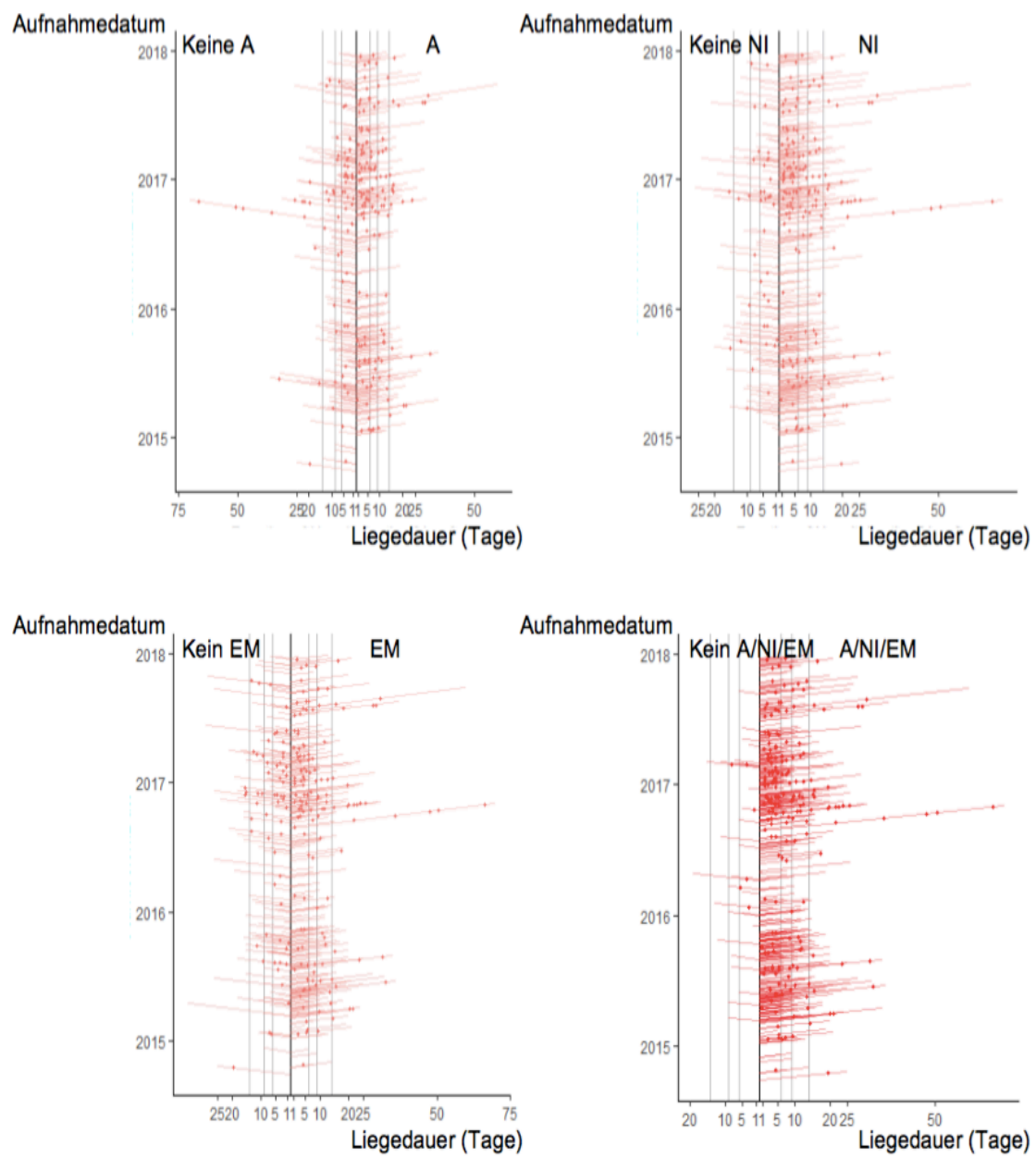


Abb. 19: Individueller und kombinierter Einfluss von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf intrahospitale Worsening Heart Failure

Abk.: A Anämie, EM Eisenmangel, NI Niereninsuffizienz

3.7.4 Verschlechterung der Nierenfunktion (WRF)

In Abb. 20 ist die Häufigkeitsverteilung der WRF aufgezeigt. Die mittlere Anzahl der WRF war $0,4 \pm 0,8$ (Median: 0 (0;1)) pro Person. Patienten mit Anämie, Niereninsuffizienz oder Eisenmangel zeigten mehr Nierenverschlechterungen als solche, die diese Komorbiditäten nicht aufwiesen. Tab. 17 stellt die Effekte des kombinierten Auftretens von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel dar. Dieses führte zu einer signifikanten 17-fachen Steigerung der intrahospitalen Inzidenzrate der WRF pro Krankenhausaufenthalt im Vergleich zu Patienten ohne die genannten Komorbiditäten. (0,71 vs. 0,04; $p < 0,001$)

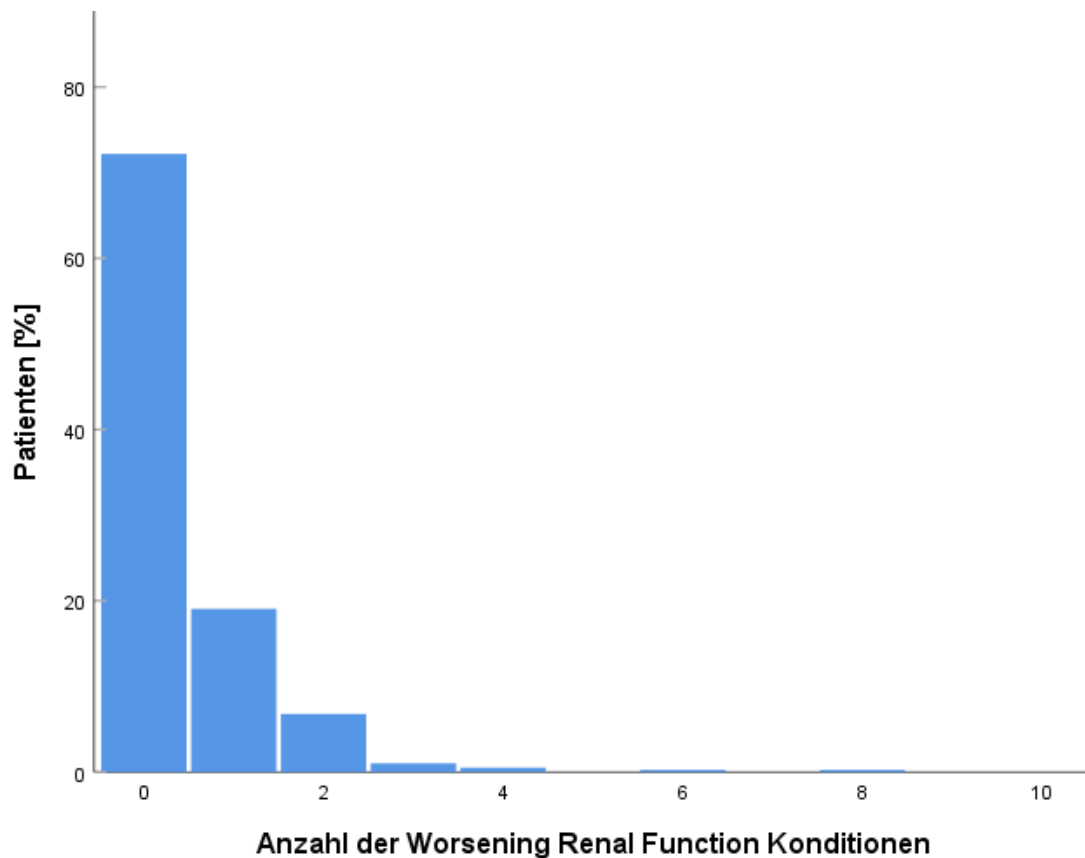


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der Verschlechterung der Nierenfunktion

Tab. 17: Inzidenzrate des intrahospitalen Worsening Renal Function während des stationären Aufenthalts in Abhängigkeit der kombinierten Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel

A, NI, EM	Patientenanzahl	Worsening-Anzahl	Inzidenzrate	p-Wert*
0	27	1	0,04	-
1	86	15	0,17	-
2	159	58	0,36	-
3	127	90	0,71	<0,001

* statistische Signifikanz des p-Trend

Abk.: A Anämie, EM Eisenmangel, NI Niereninsuffizienz,

Die Poisson-Verteilungs-Analyse ergab signifikante Effekte des log Ferritin bei Aufnahme (Effektstärke=-0,228; p=0,007) und eGFR (Effektstärke=-0,034; p<0,001) für die WRF-Rate pro Patient und Tag. Der Effekt des Hämoglobins (Effektstärke=-0,001; p=0,987) war nicht signifikant (Tab. 18). Ähnliches konnte bereits bei den Zustandsverschlechterungen jeder Ursache beobachtet werden. Jedes µg/l, das log Ferritin sank, stieg die WRF-Rate um 20,4%. Bei eGFR lag der Unterschied bei 3,4% pro reduzierte Einheit.

Tab. 18: Effekte von Hämoglobin, eGFR und log Ferritin bei Aufnahme auf die Inzidenzrate der Nierenverschlechterung

Parameter	Effekt	IRR	95% CI		p-Wert
Hämoglobin	-0,001	0,999	0,921	1,084	0,987
eGFR	-0,034	0,966	0,957	0,975	<0,001
Log Ferritin	-0,228	0,796	0,673	0,940	0,007

Abk.: eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, IRR Incidence Rate Ratio, log Ferritin logarithmiertes Ferritin, 95% CI 95%-iges Konfidenzintervall

Abb. 21 zeigt die individuellen und kombinierten Einflüsse von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf die intrahospitalen WRF-Rate.

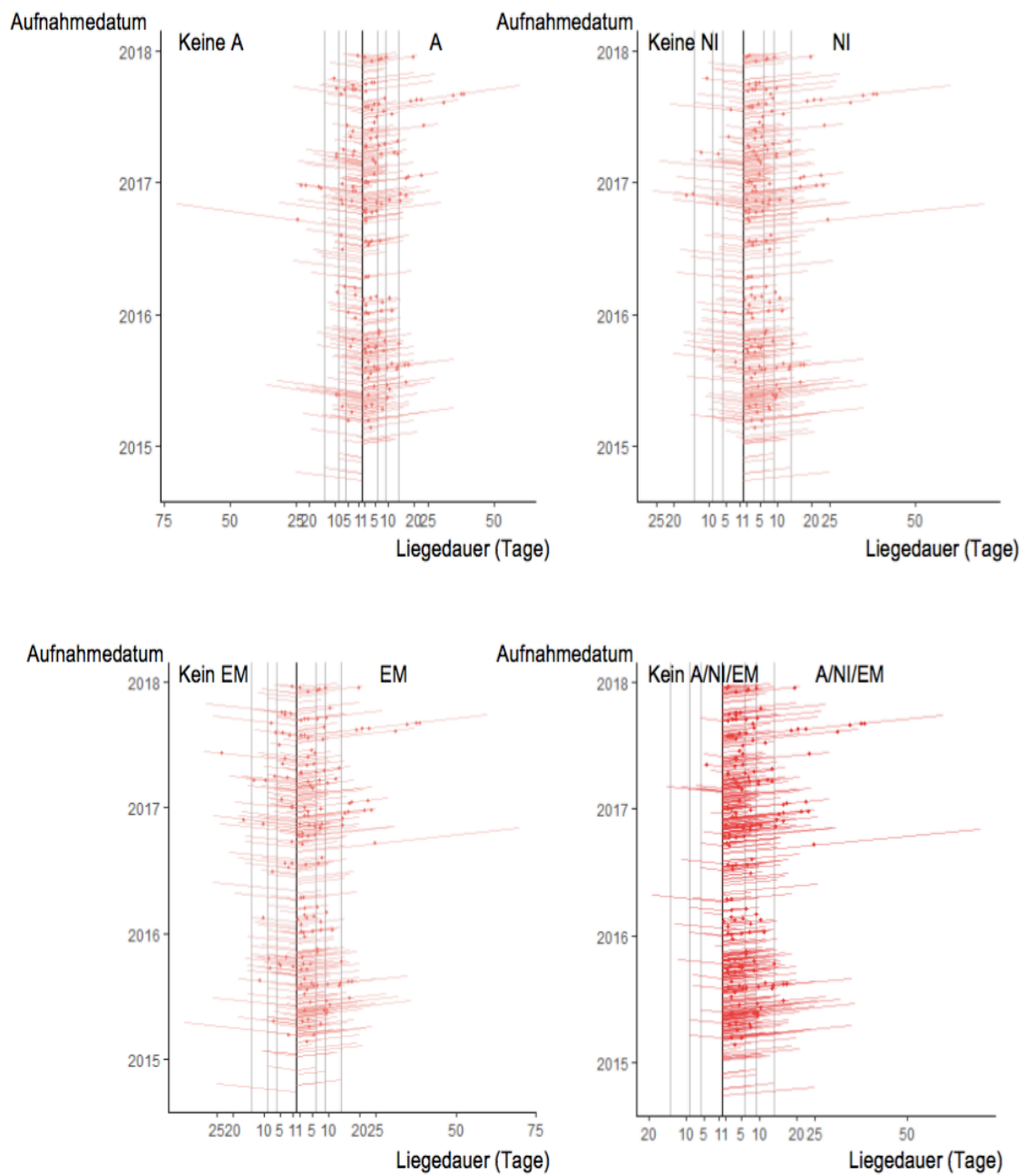


Abb. 21: Individueller und kombinierter Einfluss von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf intrahospitale Worsening Renal Function

Abk.: A Anämie, EM Eisenmangel, NI Niereninsuffizienz

3.8 Einfluss von Hämoglobin, eGFR und Ferritin auf die Dauer der Index Hospitalisierung

Bei den 399 Patienten des gesamten Studienkollektivs betrug die mediane Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts 10 (7;15) Tage. Abb. 22 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Dauer der Index-Hospitalisierung.

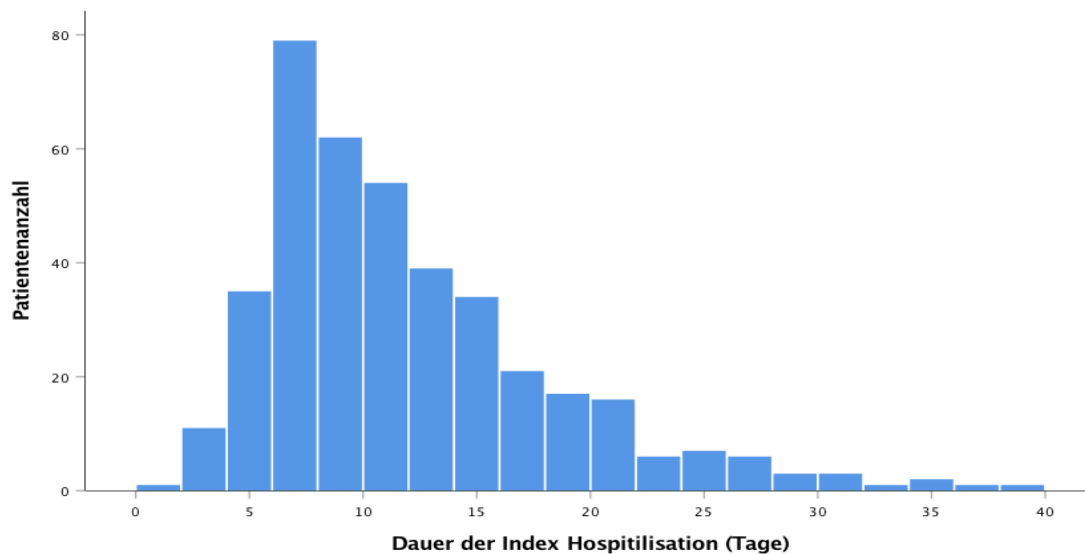


Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung der Dauer des stationären Aufenthalts

Die Poisson-Verteilungs-Analyse ergab signifikante Effekte für alle 3 Laborparameter auf die Dauer der Index Hospitalisierung (Tab. 19): Hämoglobin (Effektstärke=-0,026; $p < 0,001$), eGFR (Effektstärke=-0,004; $p < 0,001$) und log Ferritin (Effektstärke=-0,096; $p = 0,006$). Hämoglobin, eGFR und log Ferritin als Marker für Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel waren jeweils invers mit der Dauer der Index Hospitalisierung assoziiert. Pro $\mu\text{g/l}$ log Ferritin-Abfall verlängerte sich der stationäre Krankenhausaufenthalt um 9,1%. Dies bedeutete bei unserem Studienkollektiv annähernd einen weiteren Tag. Jedes g/dl Hämoglobin, das bei Aufnahme fehlte, erhöhte die Dauer der Index Hospitalisierung um 2,6%. Bei der eGFR unterschied sich jeder ml/min/1,73 m^2 Abfall um 0,4%.

Tab. 19: Effekte von Hämoglobin, eGFR und log Ferritin auf die Dauer der Index Hospitalisierung

Parameter	Effekt	IRR	95% CI		p-Wert
Hämoglobin	-0,026	0,974	0,960	0,988	<0,001
eGFR	-0,004	0,996	0,994	0,997	<0,001
Log Ferritin	-0,096	0,909	0,849	0,973	0,006

Abk.: eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, IRR Incidence Rate Ratio, log Ferritin logarithmiertes Ferritin, 95% CI 95%-iges Konfidenzintervall

Abb. 23 stellt den kombinierten Einfluss von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf die Dauer des stationären Aufenthalts dar. Bereits jede der 3 Komorbiditäten für sich prolongierte die Index Hospitalisierung: Anämie (11 vs. 9 Tage; $p=0,009$), Niereninsuffizienz (10 vs. 9 Tage; $p=0,005$) und Eisenmangel (10 vs. 9 Tage; $p=0,033$). Das gemeinsame Auftreten aller 3 Komorbiditäten zeigte jedoch die stärkste Verlängerung des stationären Aufenthalts (11 vs. 7 Tage; $p<0,001$).

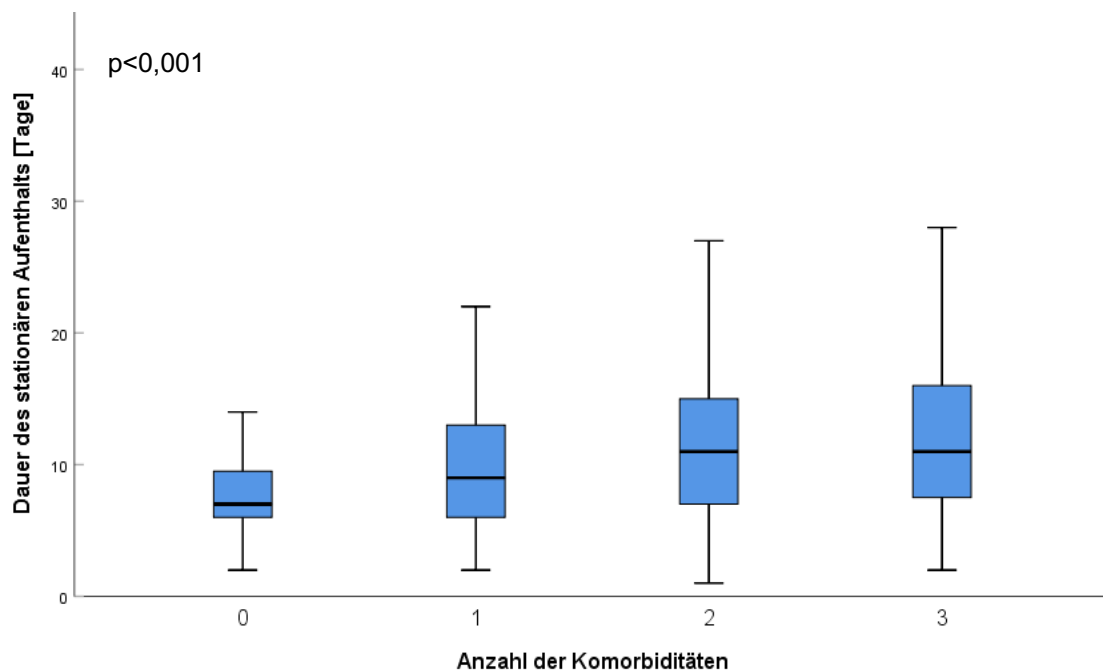


Abb. 23: Dauer der Index Hospitalisierung in Abhängigkeit von der Anzahl vorliegender Komorbiditäten (Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel)

Abk.: eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, log Ferritin logarithmiertes Ferritin, 95% CI 95%-iges Konfidenzintervall

III: 1 Jahres Follow-Up

3.9 Prognostischer Einfluss von Hämoglobin, eGFR und Ferritin als Marker für Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf Mortalität/Rehospitalisierung

Im 1. Jahr nach Entlassung verstarben insgesamt 108 (27%) Patienten. 282 (71%) Patienten wurden im Untersuchungszeitraum von 12 Monaten mindestens 1x rehospitalisiert. Die Cox Regression ergab einen signifikanten inversen Einfluss für Hämoglobin und eGFR auf den gemeinsamen Endpunkt Mortalität/Rehospitalisierung jeder Ursache nach 12 Monaten. Nach Adjustierung für bekannte Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse, LVEF) verblieb der Effekt signifikant. (Tab. 20) Ein höheres Hämoglobin und eGFR bei Aufnahme der Index Hospitalisierung senkte das Risiko innerhalb des 1. Jahres nach Entlassung rehospitalisiert zu werden oder zu versterben; bei Hämoglobin pro g/dl um 14% und bei eGFR pro ml/min/1,73m² um 2,2% im 1. Jahr. Auch ein höheres Ferritin bei Aufnahme senkte das Risiko zu versterben oder rehospitalisiert zu werden. Dies stellte sich jedoch als nicht signifikant heraus.

Tab. 20: Risiko für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache innerhalb 12 Monate in Abhängigkeit von Hämoglobin, eGFR und log Ferritin sowie in Abhängigkeit von der Anzahl der Komorbiditäten bei Aufnahme

	HR (95% CI); p	Adjustiertes HR* (95% CI); p
Individuell		
Hämoglobin	0,91 (0,86-0,97); 0,002	0,89 (0,83-0,95); <0,001
eGFR	0,99 (0,99-1,00); 0,044	0,99 (0,99-1,00); 0,049
log Ferritin	0,94 (0,73-1,23); 0,667	-
Kombiniert		
0	1 (Referenz)	1 (Referenz)
1	1,24 (0,71-2,16); 0,446	1,15 (0,65-2,03); 0,625
2	1,87 (1,11-3,14); 0,018	1,83 (1,08-3,11); 0,026
3	1,95 (1,15-3,31); 0,013	2,01 (1,18-3,44); 0,011

* adjustiert für Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse, und Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Abk.: eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HR Hazard Ratio, log Ferritin logarithmiertes Ferritin, NYHA New York Heart Association, p p-Wert, 95% CI 95%-iges Konfidenzintervall

Zur Unterteilung der Laborparameter in Abhängigkeit der Schwere der Anomalie wurden die Laborparameter wie folgt gruppiert:

Hämoglobin: <10 g/dl, 10-11,9 g/dl, 12-13,9 g/dl und ≥ 14 g/dl

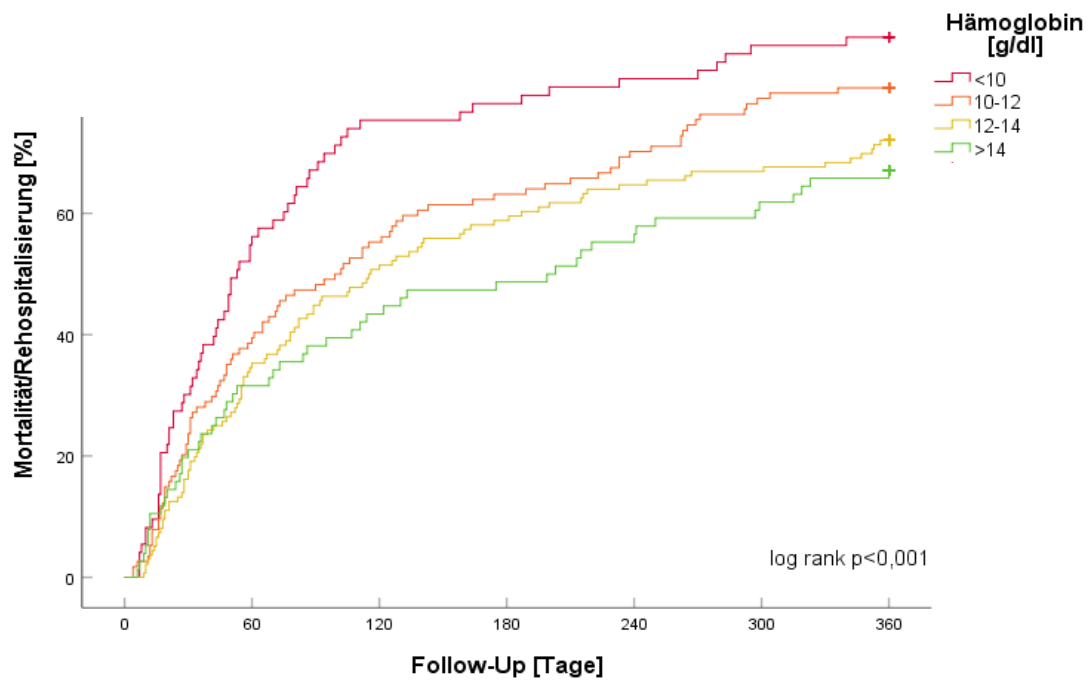
eGFR: <15 ml/min/1,73m², 15-29,9 ml/min/1,73m², 30-44,9 ml/min/1,73m², 45-59,9 ml/min/1,73m² und ≥ 60 ml/min/1,73m²

Ferritin: <100 µg/l, 100-299 µg/l, ≥ 300 µg/l

TSAT: <20 %, $\geq 20\%$

Die Kaplan Meier Kurven in Abb. 24-27 zeigen die Ereignisraten in Abhängigkeit der oben eingeteilten Gruppen der Laborparameter. Die Patienten mit den niedrigsten Hämoglobin- und eGFR-Werten bei Aufnahme im Rahmen der Index-Hospitalisierung hatten jeweils die höchsten Ereignisraten, während die Gruppen mit den höchsten Werten die wenigsten Ereignisse aufwiesen. Bei Patienten mit einem Hämoglobin <10 g/dl traten innerhalb eines Jahres bei 65 (89%) Personen ein Todesfall oder eine Rehospitalisierung ein, während dies bei Patienten mit einem Hämoglobin-Wert ≥ 14 g/dl nur bei 51 (67%) Probanden der Fall war. Ähnliche Differenzen waren auch in den Gruppen der eGFR zu sehen. Der jeweilige log rank Test war signifikant: $p < 0,001$ und $p = 0,006$ respektive. Die Ferritin-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander und hatten eine mittlere Ereignisrate von 76%. Eine Differenzierung nach TSAT-Werten zeigte jedoch eine deutlich höhere Rate an Todesfällen oder Rehospitalisierungen innerhalb eines Jahres nach Entlassung für Patienten mit TSAT-Werten <20 % bei Aufnahme verglichen mit jenen ≥ 20 %. (80% vs. 68%, $p = 0,012$)

Abb. 28 stellt die Ereignisraten in Abhängigkeit des multiplen Vorhandenseins von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel dar. Patienten mit keiner oder einer der 3 Komorbiditäten wiesen signifikant weniger Ereignisse auf als Patienten mit 2 oder 3 der Komorbiditäten. (59%, 65% vs. 80%, 91%; $p = 0,004$)

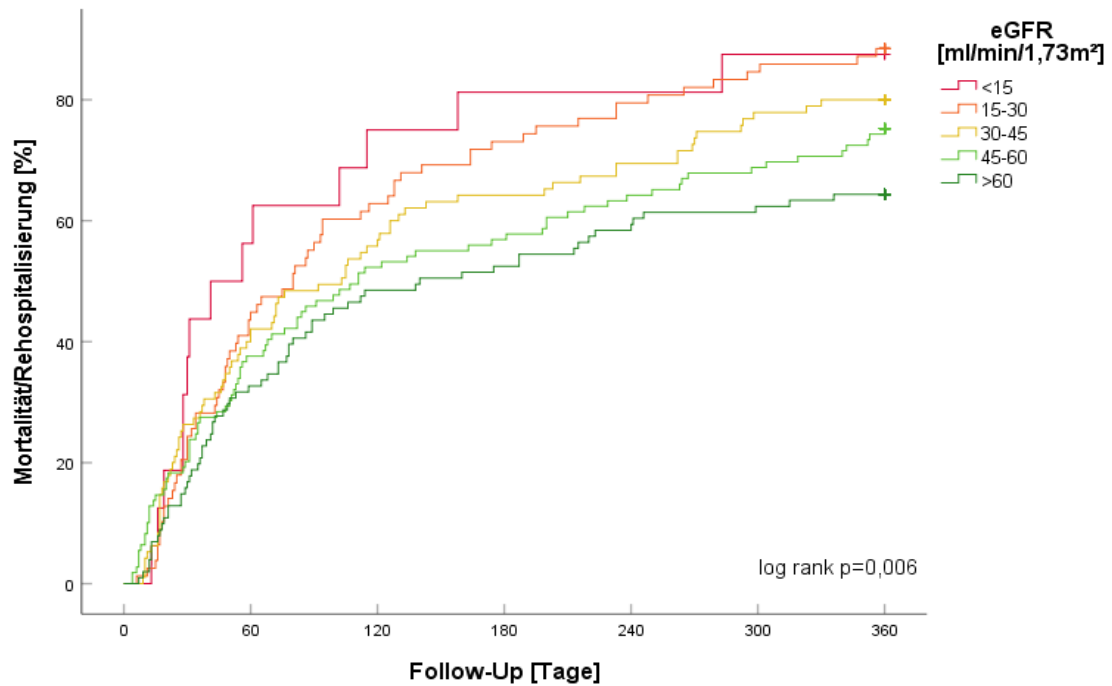


Fallzahl

Hb<10	73	33	18	16	13	9	8
Hb 10-12	114	70	51	42	34	24	22
Hb 12-14	136	89	67	56	48	45	38
Hb >14	76	52	43	39	34	29	26

Abb. 24: Kaplan Meier Kurven für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache während 360 Tagen in Abhängigkeit von Hämoglobin-Werten bei Aufnahme

Abk.: Hb Hämoglobin (g/dl)

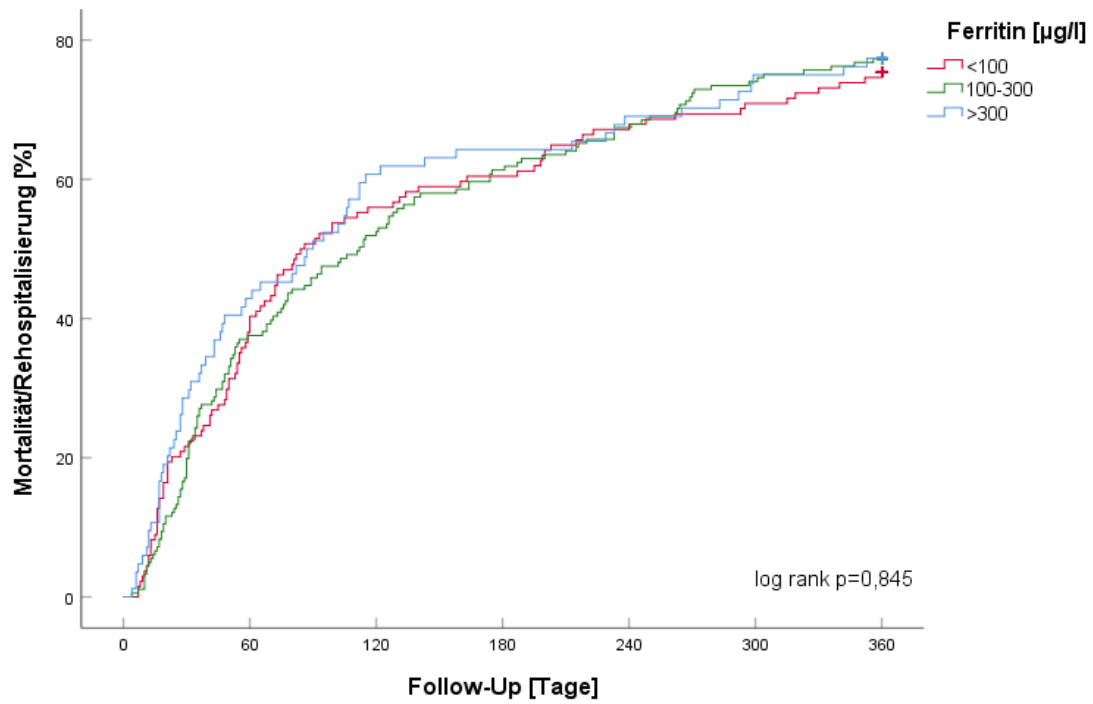


Fallzahl

eGFR <15	16	7	4	3	3	2	2
eGFR 15-30	78	44	29	21	16	12	9
eGFR 30-45	95	57	42	34	29	21	19
eGFR 45-60	109	68	52	47	39	34	28
eGFR >60	101	68	52	48	42	38	36

Abbildung 25: Kaplan Meier Kurven für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache während 360 Tagen in Abhängigkeit von eGFR-Werten bei Aufnahme

Abk.: eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m²)

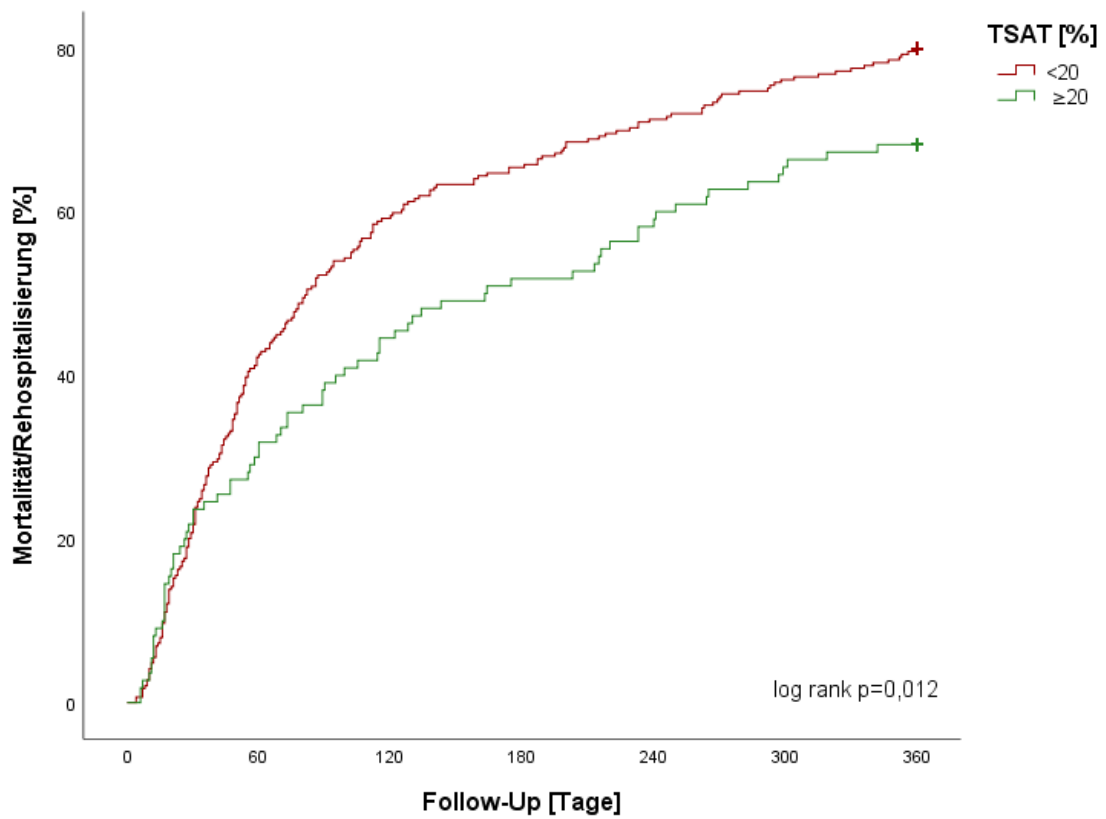


Fallzahl

Fer <100	134	83	59	53	44	39	34
Fer 100-300	181	113	87	70	59	47	41
Fer >300	84	48	33	30	26	21	19

Abb. 26: Kaplan Meier Kurven für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache während 360 Tagen in Abhängigkeit von Ferritin-Werten bei Aufnahme

Abk.: Fer Ferritin (µg/l)

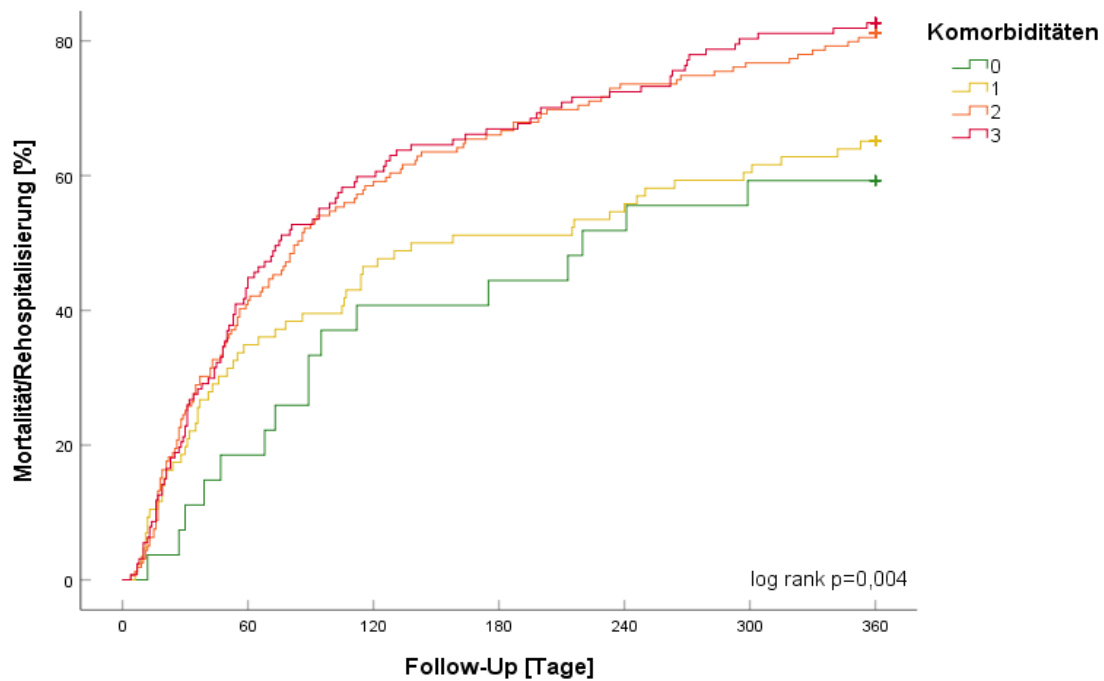


Fallzahl

TSAT <20	289	167	118	100	83	69	59
TSAT ≥20	110	77	61	53	46	38	35

Abb. 27: Kaplan Meier Kurven für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache während 360 Tagen in Abhängigkeit von TSAT-Werten bei Aufnahme

Abk.: TSAT Transferrinsättigung (%)



Fallzahl

0 Komorb*	27	22	16	15	13	11	11
1 Komorb*	86	56	46	42	39	34	30
2 Komorb*	159	94	66	54	42	37	31
3 Komorb*	127	72	51	42	35	25	11

Abb. 28: Kaplan Meier Kurven für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache während 360 Tagen in Abhängigkeit von der Anzahl der Komorbiditäten bei Aufnahme

Abk.: Komorb* Komorbiditäten (Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel)

4. Diskussion

Das hier vorgelegte Dissertationsprojekt untersuchte 399 Patienten, die wegen AHF hospitalisiert und im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie longitudinal beobachtet wurden. Erstmals wurden systematisch Prävalenzen und prognostische Bedeutung von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel während der Index-Hospitalisierung und einer 1-jährigen Nachbeobachtungsphase untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse sind folgende:

1. Gemessen an Hb, eGFR, Ferritin und TSAT waren die Prävalenzen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel (gemäß der von aktuellen Leitlinien empfohlenen Definitionen) in unserer Kohorte bei der stationären Aufnahme mit 57%, 74% und 65% hoch; 93% der Patienten litten an mindestens einer dieser 3 nicht-kardialen Komorbiditäten.
2. Die Prävalenzen von Anämie und Niereninsuffizienz veränderten sich während des stationären Aufenthalts nicht signifikant, während die Prävalenz von Eisenmangel bei Entlassung signifikant geringer war.
3. Die longitudinalen Veränderungen des Eisenstatus (Ferritin, TSAT) akut herzinsuffizienter Patienten korrelierten mit den Veränderungen von Inflammationsmarkern (Leukozytenzahl, hsCRP), nicht aber mit Veränderungen der Schwere der Herzinsuffizienz gemessen am NT-proBNP-Spiegel.
4. Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel beeinflussten die Häufigkeit intrahospitaler Zustandsverschlechterungen und die Dauer der Index-Hospitalisierung negativ. Lagen bei stationärer Aufnahme alle 3 Komorbiditäten vor, war das 1-Jahresrisiko für den kombinierten Endpunkt Tod oder Rehospitalisierung am höchsten.

Im Folgenden werden die Studienergebnisse im Kontext der publizierten Literatur diskutiert.

4.1 Gemeinsames Auftreten von Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Anämie und Eisenmangel im Gesamtkollektiv

In unserer Studie waren Anämie (Hb <12/13 g/dl), Niereninsuffizienz (eGFR <60 ml/min/1,73m²) und Eisenmangel (s.u.) bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz höchst prävalent und koinzident. Bei Aufnahme wiesen 57% unserer Patienten eine Anämie, 74% eine Niereninsuffizienz und 65% einen Eisenmangel auf. Davon waren 50% dem absoluten EM (Ferritin <100 µg/l) und 50% dem Funktionellen (Ferritin 100-299 µg/l + TSAT <20 %) zuzuordnen. 93% der Patienten litten unter mindestens einer der drei Komorbiditäten, und fast 1/3 unter allen dreien.

Unsere Ergebnisse illustrieren, dass Herzinsuffizienz sich nicht ausschließlich als kardiale Dysfunktion manifestiert, sondern als multimorbide Systemerkrankung vieler kardialer und nicht-kardialer Komorbiditäten. Schon milde funktionelle Störungen nicht-kardialer Organsysteme beschleunigen die Manifestation und das Voranschreiten der Systemerkrankung Herzinsuffizienz, vor allem wenn mehrere Komorbiditäten vorliegen. (124, 125) Der bidirektionale Einfluss von A, NI und Herzinsuffizienz wurde bereits als „cardiorenal-anaemia syndrome“ (CRAS) beschrieben. (126-128) MacDougall et al. gingen sogar weiter und prägten 2012 aufgrund der hohen Prävalenzraten des EMs den Begriff „cardiorenal-anaemia-iron-deficiency syndrome“ (CRAIDS) für die typische Konstellation des Vorliegens aller 3 Komorbiditäten. Bereits sehr geringe Einschränkungen der Nierenfunktion können zu einer extrazellulären Volumenüberladung führen. (129) Die veränderte Hämodynamik bei Herzinsuffizienz-Patienten sowie deren medikamentöse Therapie (Diuretika, ACE-Hemmer) beeinflussen jeweils die Nierenfunktion. NI kann auch aufgrund einer potenziell erniedrigten Erythropoetin-Produktion mit niedrigeren Hb-Werten assoziiert sein. Mit zunehmender Progression der Erkrankung entwickelt sich ein Zustand chronischer systemischer Inflammation, welcher das Entstehen einer ‚Anämie der chronischen Erkrankung‘ begünstigt. EM in diesem Kontext hat bei Herzinsuffizienz häufig mehrere Ursachen: Z.B. können eine verringerte diätische Eisenaufnahme oder eine gestörte gastrointestinale Absorption bei intestinalem Wandödem eine Rolle spielen. Ferner kommt es bei systemischer Entzündung zu einer vermehrten Bildung von Hepcidin in der Leber, welches über Degradation von Ferroportin die Eisenaufnahme über

Enterozyten blockiert, was wiederum zur Entwicklung einer Eisenmangelanämie beiträgt. (130) Schließlich berichteten u.a. Tajes et al., dass die Aktivierung des neurohormonalen Systems bei Herzinsuffizienz eine verminderte Expression der Transferrin Messenger RNA auf Zelloberflächen zur Folge hat. Wenn weniger Transferrin gebildet wird, würde dies sowohl systemischen als auch zellulären EM begünstigen, wobei nicht nur Kardiomyozyten, sondern auch die periphere Muskulatur und vermutlich auch andere Organe wie die Niere oder das Gehirn betroffen wären. Dieser systemische Mangelzustand beeinflusst die zelluläre Energieproduktion negativ und verschlechtert die Herzinsuffizienz, was den Teufelskreis des CRAIDS schließt. (131) Passend zu diesem Konzept konnten Maeder et al. zeigen, dass Patienten mit Herzinsuffizienz und Eisenmangel erniedrigte myokardiale Eisenkonzentrationen hatten. (132) Besonders gering war der myokardiale Eisengehalt bei Patienten, bei denen der Eisenmangel bereits zu einer Anämie geführt hatte.

Übereinstimmend mit dieser komplexen pathophysiologischen Kaskade wiesen unsere akut kardial dekompensierten Herzinsuffizienz-Patienten mit A, NI oder EM signifikant höhere NT-proBNP-Level auf als die Patienten ohne diese Komorbiditäten. Auch Gerhardt et al. fanden bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz höhere Prävalenzen von A und NI sowie niedrigere Hb- und eGFR-Werte. (133) Da dieses aus mehreren Studien gepoolte Kollektiv jedoch Patienten aller Herzinsuffizienz-Schweregrade umfasste, waren die Prävalenzzahlen von A und NI insgesamt dort niedriger als bei unseren Patienten mit AHF (A: 28%, NI 28%, EM 50%). In der Literatur zur AHF gibt es Studien, welche sehr ähnliche Prävalenzen der einzelnen Komorbiditäten fanden, wie wir sie erheben konnten. So berichteten zum Beispiel Anand et al. von 50% A, Beale et al. von 54% EM, und Formiga et al. beschrieb eine Prävalenz der NI von 52%. (55, 82, 100) Dennoch gibt es auch Publikationen, die bis zu 75% EM bei der akuten Herzinsuffizienz angeben. Lediglich unsere Verteilung der Subtypen des EMs unterscheiden sich signifikant von der Literatur. Die bisherigen Studien berichten meist von höheren Prävalenzraten des absoluten EM während wir bei unseren AHF Patienten eine 50:50 Verteilung von absolutem und funktionellem EM (aEM, fEM) fanden. (98-102) Da jedoch häufig verschiedene Definitionen sowie unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien angewandt wurden, ist letztlich die Vergleichbarkeit der Studien eingeschränkt.

4.2 Intrahospitale Veränderungen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel – Unterschiede der Herzinsuffizienz-Phänotypen

Anämie und Niereninsuffizienz

In den 10 [7; 15] Tagen, die im Mittel zwischen stationärer Aufnahme und Entlassung lagen, veränderten sich Hämoglobin und eGFR nicht signifikant. Die Prävalenzraten von A und NI blieben unverändert. Dem gegenüber berichteten sowohl Graham et al. wie auch andere Autoren über dynamische Veränderungen der Häufigkeit beider Komorbiditäten. (134-137) Diese Diskrepanz lässt sich wahrscheinlich durch die unterschiedliche Länge des Beobachtungszeitraums erklären. Unsere Arbeit berücksichtigte lediglich die Dauer der Index-Hospitalisierung, die oben genannten Studien hingegen Zeiträume von bis zu 6 Monaten nach Entlassung. Unsere Periode war offenbar zu kurz für das Auftreten von Fluktuationen, wie sie in der Literatur gefunden wurden.

Unser Studienkollektiv umfasste 51% Patienten mit reduzierter und 49% mit erhaltener Pumpfunktion. Die Häufigkeit der NI bei Aufnahme unterschied sich nicht signifikant zwischen den Herzinsuffizienz-Phänotypen. Ähnliches beschrieben auch Iorio et al. (44) Die Prävalenzraten von A hingegen waren verschieden. Patienten mit HFpEF wiesen signifikant häufiger eine A bei stationärer Aufnahme auf als Patienten mit HFrEF (64% vs. 49% $p=0,004$). Eine Erklärung für die niedrigeren Hb-Werte bei HFpEF-Patienten könnte Hämodilution aufgrund von akuter Volumenüberlastung gewesen sein. Dafür spricht, dass in unserem Kollektiv Patienten mit HFpEF häufiger Stauungszeichen aufwiesen als HFrEF-Patienten. In der Literatur berichteten auch andere von höheren Prävalenzraten der A bei HFpEF im Vergleich zu HFrEF, wobei hier ebenfalls ein Zusammenhang mit häufigerer Kongestion gesehen wurde. (5, 24)

Während des stationären Aufenthalts blieben Prävalenz und Schweregrad von A und NI für beide Phänotypen der Herzinsuffizienz unverändert. Der Vergleich intrahospitaler Veränderungen nicht-kardialer Komorbiditäten zwischen den Herzinsuffizienz-Phänotypen war bisher noch nicht systemisch untersucht worden. Zwar fanden sich einzelne Studien, die HFrEF und HFpEF getrennt beobachteten, aber keine, welche die longitudinalen Veränderungen verglichen.

Eisenmangel

Im Gegensatz zu A und NI zeigte der Eisenstatus während der Index-Hospitalisierung deutliche Fluktuationen. Sowohl Ferritin als auch Transferrin und TSAT stiegen während des Krankenhausaufenthalts an, sodass bei Entlassung die Prävalenz des EMs signifikant geringer war: 65% vs. 59%; $p=0,001$. Ähnliches wurde bereits in der Literatur berichtet. (99, 103, 134) Dabei sank die Prävalenz des aEMs mehr als die des fEMs. 15% der Patienten, welche bei Aufnahme einen EM aufwiesen, zeigten in unseren Analysen bei Entlassung keinen mehr. Davon kamen beinahe 2/3 aus der Gruppe des fEMs. Die 6% der Patienten, bei denen EM während des stationären Aufenthalts neu auftrat, hatten ebenfalls fast ausschließlich fEM. Der aEM blieb bei den meisten Patienten während des Beobachtungszeitraums unverändert. Dass Patienten mit aEM möglicherweise mehr von einer intravenösen Eisentherapie als solche mit fEM profitieren könnten, wurde in der Literatur bereits diskutiert. (95, 98, 99) Eine mögliche Erklärung für die Veränderungen des fEMs könnte der Zusammenhang zwischen dem Akutphase Protein Ferritin und der systemischen Inflammation sein. Dies wird unten näher erörtert werden (s. Kapitel 4.3).

Bei den verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz war der EM bei Aufnahme ähnlich prävalent. Während des stationären Aufenthalts sank der EM jedoch nur bei HFrEF Patienten signifikant (66% vs. 53%, $p=0,001$). Hierfür waren erneut vor allem die Veränderungen des fEM verantwortlich. Bei Patienten mit HFpEF im Vergleich zu HFrEF veränderte sich der fEM weniger (70% vs. 44%). Zudem mussten auch 20% der Patienten, die bei Aufnahme einen aEM hatten, bei Entlassung aufgrund der Erhöhung des Ferritin-Wertes in die Kategorie fEM eingeordnet werden, sodass insgesamt die Prävalenz des fEMs sogar numerisch anstieg. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die langsamere Rückbildung einer systemischen Entzündungsreaktion bei den HFpEF-Patienten im Rahmen der Rekompensation gewesen sein, die im Hinblick auf eine weniger ausgeprägte Abnahme der Leukozyten- und hsCRP-Werte vermutet werden kann. In der Literatur gab es bisher keine Studien, die den stationären longitudinalen Verlauf des Eisenstatus für die Herzinsuffizienz-Phänotypen separat untersuchte und verglich.

4.3 Veränderung des Eisenstatus und dessen Korrelation mit Inflammation und Schweregrad der Herzinsuffizienz

Der dynamische Verlauf der den Eisenstatus beschreibenden Variablen nach einer akuten kardialen Dekompensation wurde bereits in Kapitel 4.2 angesprochen. Eisenparameter wie Ferritin, Transferrin und TSAT stiegen signifikant im Verlauf der Index-Hospitalisierung an. Mögliche Erklärungen dieser Fluktuationen suchten wir in den Veränderungen der Inflammationsmarker (Leukozytenzahl, hsCRP) und der Schwere der Herzinsuffizienz (NT-proBNP). Insgesamt kam es zu einem signifikanten Abfall der Leukozytenzahl und des hsCRPs während des stationären Aufenthalts. Bei Patienten mit HFrEF war dieser ausgeprägter als bei HFpEF-Patienten. Es zeigte sich entsprechend in unseren Untersuchungen eine moderate Korrelation zwischen der medianen Veränderung des Ferritins und des hsCRPs für beide Herzinsuffizienz-Phänotypen ($r=0,348$ vs. $r=0,291$; beide $p<0,001$). Da Ferritin ein Akutphase Protein ist, werden seine Spiegel ebenfalls durch Entzündungsreaktionen moduliert. Eine Assoziation zwischen den Veränderungen des Eisenstatus und der Abnahme der Schwere der Herzinsuffizienz gemessen am Abfall der NT-proBNP-Spiegel fand sich hingegen nicht.

Van Aelst et al. und andere Autoren berichteten von ähnlichen Veränderungen der Variablen des Eisenstatus sowie ihrer Korrelation mit inflammatorischen Biomarkern. Wie wir schlussfolgerten die Autoren, dass die systemische Inflammation im Rahmen der akuten Dekompensation mit anschließender Rekompensation wesentlich die Veränderung des Eisenstatus zwischen Aufnahme und Entlassung bedingt. (45, 93, 95, 98, 103) Im Gegensatz zu unserer Studie bezogen alle diese früheren Untersuchungen auch Messzeitpunkte nach der Entlassung aus dem stationären Aufenthalt mit ein. Wir konnten jetzt erstmals zeigen, dass bereits innerhalb der ersten Tage nach akuter Dekompensation Inflammation und begleitender fEM sich mit zunehmender Rekompensation bei einem Teil der Patienten rückbildeten.

Obwohl insgesamt bei unserem Kollektiv Ferritin während der Index-Hospitalisierung signifikant anstieg, sank es bei einer Subgruppe von ca. 1/3 unserer Patienten bis zur Entlassung ab. In dieser Gruppe verminderten sich auch Leukozyten und hsCRP. Bei Patienten, die einen Ferritin-Anstieg aufwiesen, war dagegen das hsCRP statistisch

unverändert, sodass hier von einer länger anhaltenden Inflammation auszugehen ist. Zu einem Abfall des Ferritins kommt es wahrscheinlich bei vielen Patienten erst nach der Entlassung, im Zuge der fortschreitenden Rekompensation der Herzinsuffizienz, wie auch die oben zitierten Arbeiten zu belegen scheinen. (93, 95, 98) Zum Beispiel berichteten auch Sportouch et al. von Prävalenzzahlen des EMs 30 Tage nach Entlassung, welche denen bei Aufnahme ähnlich sind. (99) Nach akuter Dekompensation spricht ein erhöhter oder ansteigender Ferritin-Wert somit nicht für eine Auffüllung der Eisenspeicher, sondern eher für ein zunehmendes oder persistierendes Entzündungsgeschehen.

Eine Definition des EMs basierend auf Ferritin sollte vor diesem Hintergrund kritisch hinterfragt werden, obwohl die aktuellen Herzinsuffizienzleitlinien der ESC derzeit immer noch diese Definition propagieren. (138) Einerseits betonen immer mehr Autoren die zusätzliche Beeinflussbarkeit des Ferritins als Akut-Phase-Protein durch chronische Inflammation wie z. B. im Rahmen der Herzinsuffizienz. (115, 130, 139) Bei solchen Zuständen kommt es zur Erhöhung von Hepcidin, welches Ferroportin hemmt. Dies führt zu einer verringerten gastrointestinalen Eisenabsorption und einer verringerten Verfügbarkeit gespeicherten Eisens für den Eisenmetabolismus, z. B. für die Erythropoese im Knochenmark, für die Energieproduktion im Herzmuskel oder in der peripheren Muskulatur. (59, 87, 97, 115) Andererseits berichteten Campodonico et al., dass Herzinsuffizienz-Patienten mit Ferritin-Werten $<100 \mu\text{g/l}$ die gleiche Prognose wie Patienten ohne einen EM aufwiesen. (140) Grote Beverborg et al. verwendeten in ihrer vergleichenden Untersuchung den Nachweis des EMs im Knochenmark als Goldstandard. Die Autoren fanden, dass die herkömmliche Definition des EMs (Ferritin $<100 \mu\text{g/l}$ oder Ferritin $100\text{-}299 \mu\text{g/l}$ + TSAT $<20 \%$) eine unbefriedigende Sensitivität/Spezifität von lediglich 82%/72% aufwies. Die Diagnose anhand eines TSATs $\leq 19,8 \%$ korrelierte wesentlich besser mit dem Nachweis im Knochenmark: Sensitivität 94 %, Spezifität 84 % (72). Der geringe prädiktive Wert von Ferritin für die Prognose wird in Kapitel 4.4.3 näher erörtert.

4.4 Prognostische Relevanz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel

4.4.1 Intrahospitale Zustandsverschlechterungen

Für Patienten mit A, NI und EM bei Aufnahme ergaben sich in unseren Analysen jeweils signifikant höhere Inzidenzraten der intrahospitalen Zustandsverschlechterungen. Dies galt nicht nur für eine allgemeine Zustandsverschlechterung, sondern auch speziell für *Worsening Heart Failure* WHF und *Worsening Renal Function* WRF. Zugleich stiegen die Inzidenzraten auch mit der Anzahl der untersuchten nicht-kardialen Komorbiditäten. Das additive Auftreten aller drei Komorbiditäten im Vergleich zu keiner bzw. einer Komorbidität verdreifachte die Inzidenzrate pro Patient für WHF (0,70 vs. 0,21 p=0,011) und war 17-mal so hoch für WRF (0,71 vs. 0,04 p<0,001). Bei genauerer Betrachtung der Laborparameter als Marker für A, NI und EM wiesen Hb, eGFR und log Ferritin einen signifikanten inversen Zusammenhang mit der Inzidenzrate des WHFs auf. Je niedriger die Werte bei Aufnahme ins Krankenhaus waren, desto mehr intrahospitale Zustandsverschlechterungen wurden beobachtet.

Hinweise aus der Literatur deuteten bereits darauf hin, dass das Auftreten von WHF und WRF mit schlechteren Outcomes wie verlängertem stationären Aufenthalt und/oder erhöhter Mortalität/Rehospitalisierung verbunden war. (32, 34, 84, 85) Dennoch gibt es nur wenig Information zu Laborparametern, die eine solche Zustandsverschlechterung vorhersagen können. Mentz et al. hatten signifikant niedrigere Hb- und eGFR-Werte bei Patienten beobachtet, die ein WHF während des stationären Aufenthalts entwickelten. (32) Auch Cotter et al. konnten in der VERITAS-Studie eine starke Assoziation zwischen Hb-Werten und WHF finden. (123) Diese Angaben decken sich mit unseren Ergebnissen. Prinzipiell ist die Vergleichbarkeit jedoch erschwert aufgrund verschiedener Definitionen der intrahospitalen Zustandsverschlechterungen. Cotter et al. führten eine Standarddefinition zur WHF ein. (123) Diese wurde auch in unseren Analysen angewandt, um besser Parallelen zu anderen Studien ziehen zu können. Die generelle Schwierigkeit eine wahre Verschlechterung der akuten kardialen Dekompensation von einer initialen Untertherapie zu unterscheiden, wurde bereits von anderen Autoren diskutiert. (33, 34) Bei der Interpretation dieser Ergebnisse müssen diese Aspekte berücksichtigt werden.

4.4.2 Dauer des stationären Aufenthalts

Unsere Analysen ergaben einen medianen stationären Aufenthalt des gesamten Studienkollektivs von 10 (7;15) Tagen. Den längsten stationären Aufenthalt wiesen in unseren Untersuchungen Patienten auf, die an A, NI und EM bei Aufnahme litten. Mit 11 Tagen unterschied sich die Dauer des Krankenhausaufenthalts signifikant von den Patienten, die keine der drei nicht-kardialen Komorbiditäten zeigten: 11 vs. 7 Tage, $p=0,008$. Bemerkenswert ist, dass bereits das Vorhandensein einer der oben genannten Komorbiditäten den stationären Aufenthalt bei akuter kardialer Dekompensation verlängerte. Das größte Risiko für einen verlängerten stationären Aufenthalt konnten wir für log Ferritin (IRR 0,905), gefolgt von Hb (IRR 0,974) und eGFR (IRR 0,996) feststellen. Alle drei Laborparameter als Marker für A, NI und EM ergaben einen signifikant inversen Effekt auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts. Je niedriger die Werte bei Aufnahme waren, desto länger blieben die Patienten stationär.

Unsere Ergebnisse zur Dauer des stationären Aufenthalts für das gesamte Studienkollektiv fügen sich gut in die aktuelle Datenlage ein. (16, (18, 82, 102) Einschränkung ist jedoch anzumerken, dass Ein- und Ausschlusskriterien der Studien variieren. Die bisherigen Studien sprachen dafür, dass A und NI mit einer erhöhten Dauer des Krankenhausaufenthalts einhergingen. (65, 69, 83) Für den EM konnten Beale et al. bisher nur einen Zusammenhang bei HFpEF-Patienten zeigen. (100) Für den Effekt kontinuierlicher Variablen fanden nur Formiga et al. einen verlängerten Krankenhausaufenthalt bei niedrigeren eGFR-Werten zum Aufnahmezeitpunkt. (82) Solche Effekte für Hb und Ferritin als kontinuierliche Variablen sind in der Literatur jedoch bisher noch nicht beschrieben worden. Anhand unserer Daten ist zu erkennen, dass das simultane Auftreten von A, NI und EM die Dauer des stationären Aufenthalts wesentlich verlängerte. Der Krankenhausaufenthalt stieg mit der Anzahl der Komorbiditäten. Dies bestätigt auch die bisherige Literatur. (47, 56)

4.4.3 1-Jahresprognose

Hämoglobin und eGFR

Hb als Marker für A und eGFR als Marker für NI erwiesen sich beide in unserer Analyse als unabhängige Risikofaktoren für den kombinierten Endpunkt Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache 12 Monate nach Entlassung. Je niedriger diese Laborparameter bei Krankenhausaufnahme waren, desto höher war das 1-Jahresrisiko. Diese Beobachtung hatte auch im direkten Vergleich nach Adjustierung für bekannte andere prognostische Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse und LVEF weiterhin Bestand. Zugleich bestätigte auch die kategoriale Untersuchung von Hb- und eGFR-Werten in Subgruppen ein linear steigendes Risiko für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache nach 12 Monaten. Die Ereignisraten waren jeweils in den beiden Gruppen mit den niedrigsten Werten am höchsten.

Bei AHF deuten viele Studien darauf hin, dass die kategoriale Variablen A und NI ein unabhängig erhöhtes Risiko für Mortalität und Hospitalisierung darstellen. (53, 55, 57, 65, 66, 69, 82) Viele Studien betrachten die Komorbiditäten erst bei Entlassung aus einem stationären Aufenthalt nach kardialer Dekompensation. Hier ist bereits eine weitgehende klinische Rekompensation eingetreten und die Vergleichbarkeit ist somit eingeschränkt. Die Hinweise in der Literatur zur kontinuierlichen Analyse von Hb und eGFR sind spärlich, deckten sich jedoch mit unseren Ergebnissen. Niedrige Hb- und eGFR-Werte bei Aufnahme waren oft linear mit einem erhöhten Mortalitäts- oder Rehospitalisierungsrisiko verbunden. (70, 71, 82) Weiterhin gibt es einige Studien, die eine U-förmige anstelle einer linearen Beziehung zwischen den oben genannten Laborparametern und der Mortalität bzw. Rehospitalisierung feststellten. So legten Go et al. nahe, dass auch Hb-Werte ≥ 17 g/dl mit einem erhöhten Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko einhergehen. (71) Auch Smith et al. zeigten eine U-förmige Beziehung zwischen eGFR und Mortalität. (79) Erneut ist die Vergleichbarkeit hier nur eingeschränkt vorhanden, da die eGFR-Werte anhand der MDRD-Formel berechnet wurden, während in unseren Analysen die CKD-EPI-Formel verwendet wurde. Besagte U-förmige Beziehungen konnten wir für keinen der drei Laborparameter weder im Zusammenhang mit intrahospitalen Outcomes noch mit der 1-Jahresprognose beobachten.

Ferritin und TSAT

In unseren Analysen war das logarithmierte Ferritin nicht mit einer signifikanten Risikoerhöhung für den kombinierten Endpunkt Mortalität oder Rehospitalisierung 12 Monate nach Entlassung assoziiert. Auch die kategoriale Betrachtung der Ferritin-Subgruppen zeigte keinerlei Unterschiede der Ereignisraten in den verschiedenen Gruppen. Eine Untersuchung der TSAT-Werte bei Aufnahme mit einem Cut-Off bei 20% wies jedoch einen signifikanten Unterschied der Ereignisraten auf. Patienten mit TSAT <20 % bei Aufnahme in das Krankenhaus hatten ein höheres Risiko für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache 12 Monate nach Entlassung.

Die Angaben zum EM in der Literatur sind widersprüchlich und abhängig von der jeweiligen Definition. Einige bestätigten den EM bereits als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bei AHF-Patienten. (94, 103, 112) Jankowska et al. fanden für den EM jedoch nur anhand von Hcpidin- und löslichen Transferrin-Rezeptor-Werten (sTfR) eine erhöhte 12-Monats-Mortalität, während dies beim EM auf Basis von Ferritin und TSAT nur als Trend erkennbar war. (92) Die meisten Berichte aus der Literatur stimmen allerdings mit unseren Ergebnissen eines Zusammenhangs zwischen TSAT und Mortalität/Rehospitalisierung, nicht jedoch für Ferritin überein. (45, 72, 96, 104, 134, 141-143) Palau et al. beschrieben z.B., dass Patienten mit TSAT-Werten im untersten Quartil das höchste Risiko aufwiesen, während sich für die Quartilen des Ferritins keine Unterschiede fanden. (96) Erneut könnte dies durch den chronischen Inflammationszustand erklärt sein, welcher die Ferritin-Werte fälschlich erhöht. Diese Interaktion wurde bereits in Kapitel 4.3 ausführlich erörtert. Der prädiktive Wert und die prognostische Rolle des Ferritins als Marker des Eisenmangels sind kritisch zu sehen. (144) Andere Eisenparameter wie TSAT, Hcpidin und der lösliche Transferrin-Rezeptor müssen als Marker für EM noch weiter geprüft werden. (145)

4.5 Stärken und Limitationen

Eine der Stärken der vorliegenden Untersuchung ist die kombinierte Beschreibung der Prävalenzen von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel im Verlauf bei akut dekompenzierter Herzinsuffizienz sowie die Analyse ihres jeweiligen Einflusses auf die intrahospitalen Zustandsverschlechterungen und die Dauer des stationären Aufenthalts. Weiterhin erlaubten die weitgefassten Einschlusskriterien des AHF-Registers, ein näherungsweise populationsbasiertes, großes und vielfältiges Herzinsuffizienzkollektiv zu untersuchen. Zudem wurden die 3 Komorbiditäten in unserer Studie immer im gleichen Labor erhoben, sind generell laborchemisch messbar und gut erfass- und quantifizierbar.

Limitationen unserer Untersuchung sind zum einen die monozentrische Aufstellung des AHF-Registers, zum anderen verhindern die wenigen Ausschlusskriterien, wie z.B. das High Output Heart Failure oder der kardiogene Schock, die Übertragung der Ergebnisse unserer Analysen auf diese speziellen Patientengruppen. Ebenso können die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf chronisch stabile Herzinsuffizienz-Patienten übertragen werden. Aufgrund fehlender Laborparameter mussten 224 Patienten von der Analyse ausgeschlossen werden. Da sich jedoch kaum Unterschiede zwischen den ein- und ausgeschlossenen Patienten ergaben, gehen wir davon aus, dass sich die fehlenden Werte zufällig verteilten. Weiterhin erschweren die in der Literatur uneinheitlichen Definitionen für Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel die Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Wir hatten für die vorliegenden Untersuchungen die meistverwendeten Definitionen gewählt, um bestmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Gleiches gilt für die Definitionen der intrahospitalen Zustandsverschlechterungen. Schließlich stellen Definitionen basierend auf Schwellenwerten von Labormessungen *per se* Limitationen dar. Daher wurden in unseren Analysen der intrahospitalen und prognostischen Endpunkte kontinuierliche Laborparametern anstelle von Grenzwerten verwendet. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studien sollte auch beachtet werden, dass die Einteilung in HFrEF und HFpEF in der vorliegenden Untersuchung nach den neuesten Erkenntnissen anhand des Grenzwertes einer LVEF von $\leq 50\%$ vorgenommen wurde. (20)

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Herzinsuffizienz als Systemerkrankung ist von zahlreichen kardialen und nicht-kardialen Komorbiditäten gekennzeichnet. Unsere Arbeit belegte, dass Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei akut kardialer Dekompensation besonders häufig waren und sowohl den intrahospitalen Verlauf als auch die Dauer des stationären Aufenthalts und die 1-Jahresprognose stark negativ beeinflussten. Bereits einfache Tests wie die Bestimmung der Laborparameter Hb, eGFR, Ferritin und TSAT in den ersten Tagen nach Krankenhausaufnahme können wegweisend sein. Auch nach klinischer Rekompensation bei Entlassung zeigten sich noch hohe Prävalenzzahlen dieser 3 nicht-kardialen Komorbiditäten als möglicher Hinweis auf eine noch nicht vollständige Erholung von dem Akutereignis.

Es ist wichtig eine gezielte Indikation für therapeutische Interventionen beim Eisenmangel zu stellen, da diese Therapie sich potenziell günstig auf die *per se* bisher nicht kausal behandelbaren Begleiterkrankungen Anämie und Niereninsuffizienz auswirken könnte. Hierfür ist eine bessere und einheitliche Definition des Eisenmangels anhand von Parametern wünschenswert, welche nicht durch das chronische Inflammationsgeschehen bei akut kardialer Dekompensation beeinflusst werden.

Insgesamt stellt vor allem das koinzidente Auftreten von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel, wie es häufig bei akut kardialer Dekompensation vorkommt, eine große therapeutische Herausforderung dar. Bei Prävention und Risikoabschätzung sollte diesen nicht-kardialen Komorbiditäten dringend mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Mögliche Auslöser müssen frühzeitig präventiv angegangen werden. Bei der diagnostischen Aufarbeitung und Routineversorgung herzinsuffizienter Patienten müssen nicht-kardiale Komorbiditäten stärker in den Fokus rücken als bisher.

5. Zusammenfassung

Anämie (A), Niereninsuffizienz (NI) und Eisenmangel (EM) sind häufige Komorbiditäten bei akuter Herzinsuffizienz (AHF), in Folge derer sich die Langzeitprognose verschlechtert. Die Prävalenzen dieser 3 nicht-kardialen Komorbiditäten (beschreibbar mit den Biomarkern Hämoglobin, eGFR, Ferritin und Transferrinsättigung (TSAT)) bei der stationären Aufnahme sowie ihr individueller und additiver Einfluss auf Verlauf und Dauer der Index-Hospitalisierung, waren bisher nicht systematisch untersucht, ebenso wenig wie die Veränderung der Prävalenzen während des stationären Aufenthaltes. Ziele der vorliegenden Arbeit waren deshalb, (a) die Häufigkeiten von A, NI und EM bei Aufnahme und Entlassung zu beschreiben sowie (b) ihren Einfluss auf die Rate intrahospitaler Zustandsverschlechterungen, die Dauer des stationären Aufenthalts und die 1-Jahresprognose zu untersuchen. Zudem wurde geprüft, (c) ob die während der Intrahospitalphase beobachteten Veränderungen von Biomarkern des Eisenstatus (Ferritin, TSAT) mit Veränderungen von Markern der Herzinsuffizienzschwere (NT-proBNP) sowie von Inflammationsmarkern (Leukozyten, hsCRP) zusammenhängen.

Von 623 konsekutiv eingeschlossenen Teilnehmern des AHF-Registers Würzburg qualifizierten 399 Patienten mit vollständigen Labordaten bei Aufnahme und bekanntem 12-Monats- Überlebensstatus für die Analysen. Bei einer kleineren Stichprobe von 278 Probanden mit vollständigen Labordaten bei Aufnahme und vor Entlassung wurde die Verlaufsuntersuchung durchgeführt. Alle Patienten wurden anhand der Prävalenzen der 3 Komorbiditäten bei Aufnahme in Subgruppen eingeteilt (Kriterien: A, Hb <13 g/dl für Männer und <12 g/dl für Frauen; NI, eGFR <60 ml/min/1,73m²; EM, Ferritin <100 µg/l (absoluter EM) oder Ferritin 100-299 µg/l plus TSAT <20% (funktioneller EM)).

Bei Aufnahme wiesen 57% der Patienten A, 74% NI und 65% EM (51% absoluten, 49% funktionellen EM) auf. 93% der Patienten hatten mindestens eine Komorbidität und etwa 1/3 alle 3 Komorbiditäten. Das Vorliegen jeder der 3 Komorbiditäten erhöhte die Rate der intrahospitalen Zustandsverschlechterungen und verlängerte die Dauer des stationären Aufenthalts individuell (A 11 vs. 9 Tage; NI und EM je 10 vs. 9 Tage) und additiv (11 vs. 7 Tage, p<0,001). Hämoglobin, eGFR und TSAT, nicht jedoch Ferritin waren mit dem kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung assoziiert; am

häufigsten wurde dieser Endpunkt innerhalb 12 Monaten erreicht, wenn alle 3 Komorbiditäten vorlagen.

Während der Index-Hospitalisierung veränderten sich die Prävalenzraten von A und NI nicht, die Häufigkeit von Eisenmangel nahm jedoch ab. Eine Erhöhung des Ferritins, welche bei beinahe 2/3 der Patienten beobachtet werden konnte, korrelierte mit hsCRP und Leukozytenzahl ($r=0,312$ $p<0,001$ und $r=0,177$ $p=0,003$), nicht jedoch mit Veränderungen der NT-proBNP-Werte.

Unsere Daten zeigten, dass A, NI und EM bei Aufnahme häufig sind. Nur der EM nahm gemäß üblicher Definition ab, weil Ferritin oft über den oberen Schwellenwert anstieg. A, NI und EM wirkten sich individuell und additiv negativ auf den Krankheitsverlauf und die Dauer der Hospitalisierung aus. Die 1-Jahresprognose war am schlechtesten, wenn alle 3 Komorbiditäten vorlagen. Nicht-kardiale Komorbiditäten spielen damit für Krankheitsverlauf und Prognose der Herzinsuffizienz eine zentrale Rolle und müssen adäquat diagnostiziert, wo möglich behandelt und bei der Prognoseabschätzung berücksichtigt werden. Zudem ist die Definition des Eisenmangels auf Basis von Ferritin bei akuter kardialer Dekompensation wegen des Zusammenhangs zwischen dem Akut-Phase Protein Ferritin und systemischer Inflammation kritisch zu hinterfragen.

6. Literaturverzeichnis

1. Angermann CE, Ertl G. [Acute heart failure - a unique challenge]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(6):395-401.
2. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002;106(24):3068-72.
3. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;42(7):1226-33.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
5. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, 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):998-1005.
6. Chronische Herzinsuffizienz. Nationale VersorgungsLeitlinie. 2017.
7. Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure: aetiology. *BMJ.* 2000;320(7227):104-7.
8. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46.
9. Stork S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(11):913-22.
10. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360.
11. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254-e743.
12. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614-9.
13. Laufs U, Anker SD, Falk V, Pieske B, Baldus S, Perings CA, et al. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe.* 2017;11(3):183-92.

14. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* 1999;20(6):421-8.
15. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart.* 2000;83(5):596-602.
16. Kilgore M, Patel HK, Kielhorn A, Maya JF, Sharma P. Economic burden of hospitalizations of Medicare beneficiaries with heart failure. *Risk Manag Healthc Policy.* 2017;10:63-70.
17. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123-33.
18. Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola VP, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(24):3011-7.
19. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation.* 1993;88(1):107-15.
20. Butler J, Anker SD, Packer M. Redefining Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JAMA.* 2019.
21. Nadar SK, Tariq O. What is Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction? A New Subgroup of Patients with Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2018;4(1):6-8.
22. Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Dungen HD, 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):755-64.
23. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC, Committee ASA, 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):76-84.
24. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):2281-93.
25. Moliner P, Lupon J, Barallat J, de Antonio M, Domingo M, Nunez J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018;257:188-92.
26. Lund LH. Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction: Lessons from CHARM. *Card Fail Rev.* 2018;4(2):70-2.
27. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39(1):26-35.

28. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958-68.
29. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal*. 2020;5:15-.
30. Yaku H, Ozasa N, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, Yamamoto E, et al. Demographics, Management, and In-Hospital Outcome of Hospitalized Acute Heart Failure Syndrome Patients in Contemporary Real Clinical Practice in Japan-Observations From the Prospective, Multicenter Kyoto Congestive Heart Failure (KCHF) Registry. *Circ J*. 2018;82(11):2811-9.
31. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(5):385-92.
32. Mentz RJ, Metra M, Cotter G, Milo O, McKendry C, Chiswell K, et al. Early vs. late worsening heart failure during acute heart failure hospitalization: insights from the PROTECT trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(7):697-706.
33. Cooper LB, DeVore AD, Michael Felker G. The Impact of Worsening Heart Failure in the United States. *Heart Fail Clin*. 2015;11(4):603-14.
34. Clark AL, Cherif M, McDonagh TA, Squire IB. In-hospital worsening heart failure: a clinically relevant endpoint? *ESC Heart Fail*. 2018;5(1):9-18.
35. Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):557-73.
36. Itoh H, Kaneko H, Yotsumoto H, Kiriyama H, Kamon T, Fujiu K, et al. Serial Changes in Clinical Presentations and Outcomes of 5,740 Patients Requiring Repeated Hospital Admissions (Four or More Times) due to Worsened Heart Failure. *International Heart Journal*. 2020;61(6):1253-7.
37. Gheorghide M, Mebazaa A. The challenge of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):86G-9G.
38. Angermann CEE, G. Akute Herzinsuffizienz - Eine Sache für sich. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015.
39. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2007-11.
40. Aimo A, Barison A, Castiglione V, Emdin M. The unbearable underreporting of comorbidities in heart failure clinical trials. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):1043-4.
41. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):744-58.
42. Angermann CE. Comorbidities in heart failure: a key issue *Eur Heart J*. 2009.
43. Luo N, Mentz RJ. A Gordian knot: disentangling comorbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):759-61.
44. Iorio A, Senni M, Barbati G, Greene SJ, Poli S, Zambon E, et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1257-66.

45. van der Wal HH, Grote Beverborg N, Dickstein K, Anker SD, Lang CC, Ng LL, et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3616-25.
46. Pezel T, Audureau E, Mansourati J, Baudry G, Ben Driss A, Durup F, et al. Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency in Heart Failure: OFICSel study by the French Heart Failure Working Group. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1509-21.
47. Klip IT, Jankowska EA, Enjuanes C, Voors AA, Banasiak W, Bruguera J, 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):655-62.
48. Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in Heart Failure: Still Relevant? *JACC Heart Fail*. 2018;6(3):201-8.
49. de Benoist B, McLean, E., Egli, I., Cogswell, M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005, WHO Global Database on Anaemia. 2008.
50. Michalak SS, Rupa-Matysek J, Gil L. Comorbidities, repeated hospitalizations, and age \geq 80 years as indicators of anemia development in the older population. *Ann Hematol*. 2018;97(8):1337-47.
51. Penninx BW, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(5):474-9.
52. Tim Goodnough L, Comin-Colet J, Leal-Noval S, Ozawa S, Takere J, Henry D, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol*. 2017;92(1):88-93.
53. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokota T, Takeshita A, Yokoshiki H, 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):1901-8.
54. Marchi G, Busti F, Vianello A, Girelli D. Anemia and iron deficiency in heart failure: extending evidences from chronic to acute setting. *Intern Emerg Med*. 2021;16(1):167-70.
55. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80-98.
56. Bhatt AS, Ambrosy AP, Dunning A, DeVore AD, Butler J, Reed S, et al. The burden of non-cardiac comorbidities and association with clinical outcomes in an acute heart failure trial - insights from ASCEND-HF. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):1022-31.
57. Mentz RJ, Greene SJ, Ambrosy AP, Vaduganathan M, Subacius HP, Swedberg K, 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):401-8.

58. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004;110(2):149-54.
59. Paolillo S, Scardovi AB, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2_suppl):27-34.
60. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(7):501-11.
61. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2485-9.
62. Dec GW. Anemia in heart failure time to rethink its etiology and treatment? *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2490-2.
63. Montero D, Lundby C, Ruschitzka F, Flammer AJ. True Anemia-Red Blood Cell Volume Deficit-in Heart Failure: A Systematic Review. *Circ Heart Fail*. 2017;10(5).
64. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):226-9.
65. van den Berge JC, Constantinescu AA, van Domburg RT, Brankovic M, Deckers JW, Akkerhuis KM. Renal function and anemia in relation to short- and long-term prognosis of patients with acute heart failure in the period 1985-2008: A clinical cohort study. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201714.
66. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, 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):239-48.
67. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):1933-9.
68. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(4):955-62.
69. Halawa A, Burton MC, Maniaci MJ, Shapiro BP, Yip DS, Hodge DO, et al. Association of Anemia with Outcomes of Acute Heart Failure. *South Med J*. 2018;111(2):103-8.
70. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghiade M, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(5):625-8.
71. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, 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):2713-23.

72. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH, 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):e004519.
73. Anand I, Gupta P. How I treat anemia in heart failure. *Blood*. 2020;136(7):790-800.
74. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. 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):825-30.
75. Plischke M, Neuhold S, Kohl M, Heinze G, Sunder-Plassmann G, Pacher R, et al. Renal function in heart failure: a disparity between estimating function and predicting mortality risk. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):763-70.
76. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
77. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007;72(3):247-59.
78. Kajimoto K, Sato N, Keida T, Sakata Y, Takano T, Acute Decompensated Heart Failure Syndromes I. 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):1912-21.
79. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Allen LA, 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):333-42.
80. Cases Amenós A, Ojeda López R, Portolés Pérez JM. Heart failure in patients with kidney disease and iron deficiency: The role of iron therapy. *Nefrología (English Edition)*. 2017;37(6):587-91.
81. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(10):610-23.
82. Formiga F, Moreno-Gonzalez R, Chivite D, Casado J, Escrihuela-Vidal F, Corbella X. 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):159-65.
83. Martin-Sanchez FJ, Carbajosa V, Llorens P, Herrero P, Jacob J, Miro O, et al. [Length of stay in patients admitted for acute heart failure]. *Gac Sanit*. 2016;30(3):191-200.
84. Sharma K, Hill T, Grams M, Daya NR, Hays AG, Fine D, et al. Outcomes and worsening renal function in patients hospitalized with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2015;116(10):1534-40.

85. Ather S, Bavishi C, McCauley MD, Dhaliwal A, Deswal A, Johnson S, et al. Worsening renal function is not associated with response to treatment in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1912-7.
86. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(10):1068-78.
87. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis.* 2018;2018:9394060.
88. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, Willenheimer R, Dickstein K, Luscher T, 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):329-39.
89. Gotloib L, Silverberg D, Fudin R, Shostak A. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron. *J Nephrol.* 2006;19(2):161-7.
90. Fonseca C, Marques F, Robalo Nunes A, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. *Intern Med J.* 2016;46(4):470-8.
91. Fonseca C, Araujo M, Moniz P, Marques F, Araujo I, Costa L, 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):505-13.
92. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleskowska-Florek W, 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):2468-76.
93. Namaste SM, Rohner F, Huang J, Bhushan NL, Flores-Ayala R, Kupka R, et al. Adjusting ferritin concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 1):359S-71S.
94. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36(11):657-68.
95. van Dalen DH, Kragten JA, Emans ME, van Ofwegen-Hanekamp CEE, Klaarwater CCR, Spanjers MHA, et al. Acute heart failure and iron deficiency: a prospective, multicentre, observational study. *ESC Heart Fail.* 2021.
96. Palau P, Llacer P, Dominguez E, Tormo JP, Zakarne R, Mollar A, et al. Iron deficiency and short-term adverse events in patients with decompensated heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(8):1292-8.
97. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Drozd M, Ponikowski P. Monitoring of iron status in patients with heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2019;21(Suppl M):M32-M5.
98. Van Aelst LNL, Abraham M, Sadoune M, Lefebvre T, Manivet P, Logeart D, et al. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely

- decompensated heart failure: early in-hospital phase and 30-day follow-up. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1075-6.
99. Sportouch L, Cautela J, Resseguier N, Pinto J, Ammar C, Gaubert M, et al. Dynamic iron status after acute heart failure. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019;112(6-7):410-9.
100. Beale A, Carballo D, Stirnemann J, Garin N, Agoritsas T, Serratrice J, et al. Iron Deficiency in Acute Decompensated Heart Failure. *J Clin Med.* 2019;8(10).
101. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, Kerebel S, Baguet JP, Hanon O, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(9):984-91.
102. Nunez J, Comin-Colet J, Minana G, Nunez E, Santas E, Mollar A, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):798-802.
103. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcao LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):782-93.
104. Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. 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):599-606.
105. Magri D, De Martino F, Moscucci F, Agostoni P, Sciomer S. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Clinical and Prognostic Role. *Heart Fail Clin.* 2019;15(3):359-69.
106. Cunha GJL, Rocha BML, Menezes Falcao L. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions. *Eur J Intern Med.* 2018;52:1-7.
107. von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, Mibach F, Schon N, Taggeselle J, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(6):436-43.
108. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-82 e3.
109. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail.* 2019;7(1):36-46.
110. Beattie JM, Khatib R, Phillips CJ, Williams SG. Iron deficiency in 78 805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study. *Open Heart.* 2020;7(1):e001153.
111. Okonko DO, Mandal AK, Missouriis CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(12):1241-51.
112. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10266):1895-904.

113. Stretti L, Zippo D, Coats AJS, Anker MS, von Haehling S, Metra M, et al. A year in heart failure: an update of recent findings. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4370-93.
114. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, Passantino A, Scrutinio D. Iron Deficiency: A New Target for Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:709872.
115. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2368-79.
116. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48.
117. Yerlikaya A, Bulbul MC, Afsar B, Dagel T, Aslan G, Voroneanu L, et al. Iron in kidney and heart failure: from theory to practice. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(3):481-93.
118. Kaminsky BM, Pogue KT, Hanigan S, Koelling TM, Dorsch MP. Effects of Total Dose Infusion of Iron Intravenously in Patients With Acute Heart Failure and Anemia (Hemoglobin < 13 g/dl). *Am J Cardiol.* 2016;117(12):1942-6.
119. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. 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):1657-65.
120. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):786-95.
121. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, 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):125-33.
122. Kaspar M, Ertl M, Fette G, Dietrich G, Toepfer M, Angermann C, et al. Data Linkage from Clinical to Study Databases via an R Data Warehouse User Interface. Experiences from a Large Clinical Follow-up Study. *Methods Inf Med.* 2016;55(4):381-6.
123. Cotter G, Metra M, Davison BA, Senger S, Bourge RC, Cleland JG, et al. Worsening heart failure, a critical event during hospital admission for acute heart failure: results from the VERITAS study. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(12):1362-71.
124. Klein L. Omnes viae Romam ducunt: Asymptomatic cardiac and noncardiac organ system dysfunction leads to heart failure. *Circulation.* 2011;124(1):4-6.
125. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation.* 2011;124(1):24-30.
126. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(1):61-7.

127. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation*. 2018;138(9):929-44.
128. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. Correction of iron deficiency in the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol*. 2011;2011:365301.
129. Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL, Filippatos G, Ponikowski P, Silverberg D, et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):882-6.
130. Alnuwaysir RIS, Hoes MF, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Beverborg NG. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *J Clin Med*. 2021;11(1).
131. Tajés M, Díez-Lopez C, Enjuanes C, Moliner P, Ferreiro JL, Garay A, et al. Neurohormonal activation induces intracellular iron deficiency and mitochondrial dysfunction in cardiac cells. *Cell Biosci*. 2021;11(1):89.
132. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(5):474-80.
133. Gerhardt LMS, Kordsmeyer M, Sehner S, Guder G, Stork S, Edelmann F, et al. Prevalence and prognostic impact of chronic kidney disease and anaemia across ACC/AHA precursor and symptomatic heart failure stages. *Clin Res Cardiol*. 2022.
134. Graham FJ, Masini G, Pellicori P, Cleland JGF, Greenlaw N, Friday J, et al. Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(5):807-17.
135. Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(5):569-76.
136. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flonaes B, Grundtvig M, Gullestad L, et al. Baseline anemia is not a predictor of all-cause mortality in outpatients with advanced heart failure or severe renal dysfunction. Results from the Norwegian Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(4):371-8.
137. Griffin M, Rao VS, Fleming J, Raghavendra P, Turner J, Mahoney D, et al. Effect on Survival of Concurrent Hemoconcentration and Increase in Creatinine During Treatment of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2019;124(11):1707-11.
138. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
139. Alnuwaysir RIS, Grote Beverborg N, van der Meer P. Fluctuating iron levels in heart failure: when and where to look at? *Eur J Heart Fail*. 2022;24(5):818-20.
140. Campodonico J, Nicoli F, Motta I, Migone De Amicis M, Bonomi A, Cappellini M, et al. Prognostic role of transferrin saturation in heart failure patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(15):1639-46.
141. Moliner P, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Farre N, Rozentryt P, Enjuanes C, et al. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus

impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017;243:360-6.

142. Masini G, Graham FJ, Pellicori P, Cleland JGF, Cuthbert JJ, Kazmi S, et al. Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(4):341-51.

143. Fitzsimons S, Yeo TJ, Ling LH, Sim D, Leong KTG, Yeo PSD, et al. Impact of change in iron status over time on clinical outcomes in heart failure according to ejection fraction phenotype. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4572-83.

144. Grote Beverborg N, van der Wal HH, Klip IT, Anker SD, Cleland J, Dickstein K, et al. Differences in Clinical Profile and Outcomes of Low Iron Storage vs Defective Iron Utilization in Patients With Heart Failure: Results From the DEFINE-HF and BIOSTAT-CHF Studies. *JAMA Cardiol.* 2019;4(7):696-701.

145. Martens P, Grote Beverborg N, van der Meer P. Iron deficiency in heart failure-time to redefine. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(15):1647-9.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

A	Anämie
AHF/AHI	Akute Herzinsuffizienz
AHF-Register	Akute Herzinsuffizienz Register Würzburg
CHF	Chronische Herzinsuffizienz
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF	Case Report Form
DWH	Data Warehouse
DZHI	Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz
EDS	Elektronisches Datenerfassungssystem
EKG	Elektrokardiogramm
EM	Eisenmangel
FCM	Eisencarboxymaltose
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
hsCRP	Hoch sensitives C-reaktives Protein
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIS	Krankenhausinformationssystem

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
6MGT	6-Minuten-Gehtest
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NI	Niereninsuffizienz
NT-proBNP	amino-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
sTfR	Löslicher Transferrin-Rezeptor
TSAT	Transferrinsättigung
WHF	Worsening Heart Failure
WHO	World Health Organisation
WRF	Worsening Renal Function

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Krankheitsverlauf der akuten Herzinsuffizienz	7
Abb. 2: Herzinsuffizienz als Systemerkrankung – Wabendiagramm zur pathophysiologischen Kaskade	9
Abb. 3: Studienfluss der Patienten	20
Abb. 4: Wabendiagramm zum Daten-Import und -Export	23
Abb. 5: Verteilung der Laborparameter bei Aufnahme	37
Abb. 6: Individuelle Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Aufnahme aller Patienten (links) und unterteilt in die Phänotypen der Herzinsuffizienz (Mitte und rechts)	38
Abb. 7: Individuelle Prävalenz der Subtypen des Eisenmangels bei Aufnahme aller Patienten (links) und unterteilt in die Phänotypen der Herzinsuffizienz (Mitte und rechts).....	39
Abb. 8: Kombinierte Prävalenzraten von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Aufnahme aller Patienten (A), HFrEF (B) und HFpEF (C)	41
Abb. 9: Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Aufnahme versus Entlassung bei allen Patienten (A) und in Subgruppen nach Phänotyp der Herzinsuffizienz: HFrEF (B) & HFpEF (C)	44
Abb. 10: Prävalenzen der Subtypen des Eisenmangels bei Aufnahme und Entlassung aller Patienten (A) und unterteilt in die Herzinsuffizienz-Phänotypen: HFrEF (B) und HFpEF (C)	45
Abbildung 11: Veränderung des Eisenmangels während des stationären Aufenthalts aller Patienten. Prävalenz bei Aufnahme (A), Prävalenz bei Entlassung (B), Dynamik während des stationären Aufenthalts (C).	47
Abb. 12: Veränderung des Eisenmangels während des stationären Aufenthalts abhängig vom Phänotyp der Herzinsuffizienz. Prävalenz bei Aufnahme HFrEF (A), Prävalenz bei Entlassung HFrEF (B), Dynamik während des stationären Aufenthalts HFrEF (C), Prävalenz bei Aufnahme HFpEF (D), Prävalenz bei	

Entlassung HFpEF (E), Dynamik während des stationären Aufenthalts HFpEF (F).	48
Abbildung 13: Veränderung der Subtypen des Eisenmangels während des stationären Aufenthalts aller Patienten. Prävalenz bei Aufnahme (A), Prävalenz bei Entlassung (B), Dynamik während des stationären Aufenthalts (C).....	49
Abb. 14: Veränderung der Subtypen des Eisenmangels während des stationären Aufenthalts abhängig vom Phänotyp der Herzinsuffizienz. Prävalenz bei Aufnahme HFrEF (A), Prävalenz bei Entlassung HFrEF (B), Dynamik während des stationären Aufenthalts HFrEF (C), Prävalenz bei Aufnahme HFpEF (D), Prävalenz bei Entlassung HFpEF (E), Dynamik während des stationären Aufenthalts HFpEF (F).....	50
Abb. 15: Prävalenz der verschiedenen intrahospitalen Zustandsverschlechterungen .	56
Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Zustandsverschlechterung jeder Ursache	57
Abb. 17: Individueller und kombinierter Einfluss von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf intrahospitale Zustandsverschlechterungen jeder Ursache	59
Abb. 18: Häufigkeitsverteilung von Ereignissen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptome/-Zeichen während des stationären Aufenthaltes (WHF)	60
Abb. 19: Individueller und kombinierter Einfluss von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf intrahospitale Worsening Heart Failure.....	62
Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der Verschlechterung der Nierenfunktion.....	63
Abb. 21: Individueller und kombinierter Einfluss von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel auf intrahospitale Worsening Renal Function	65
Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung der Dauer des stationären Aufenthalts.....	66
Abb. 23: Dauer der Index Hospitalisierung in Abhängigkeit von der Anzahl vorliegender Komorbiditäten (Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel).....	67
Abb. 24: Kaplan Meier Kurven für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache während 360 Tagen in Abhängigkeit von Hämoglobin-Werten bei Aufnahme	70

Abbildung 25: Kaplan Meier Kurven für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache während 360 Tagen in Abhängigkeit von eGFR-Werten bei Aufnahme	71
Abb. 26: Kaplan Meier Kurven für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache während 360 Tagen in Abhängigkeit von Ferritin-Werten bei Aufnahme	72
Abb. 27: Kaplan Meier Kurven für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache während 360 Tagen in Abhängigkeit von TSAT-Werten bei Aufnahme	73
Abb. 28: Kaplan Meier Kurven für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache während 360 Tagen in Abhängigkeit von der Anzahl der Komorbiditäten bei Aufnahme	74

III Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien für das AHF-Register Würzburg.....	18
Tab. 2: Weitere Zustandsverschlechterungen jeder Ursache	24
Tab. 3: Definitionen häufiger Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz.....	26
Tab. 4: Patientencharakteristika bei Aufnahme – Einteilung nach Komorbiditäten.....	33
Tab. 5: Patientencharakteristika bei Aufnahme – Einteilung nach Phänotyp der Herzinsuffizienz	35
Tab. 6: Patientencharakteristika bei Aufnahme der in die Analysen eingeschlossenen versus ausgeschlossenen Patienten	36
Tab. 7: Intrahospitale Mortalität.....	42
Tab. 8: Veränderung klinischer Zeichen und Laborparameter während der Hospitalphase	43
Tab. 9: Intrahospitale Veränderungen der Laborparameter während des stationären Aufenthalts unterteilt in HFrEF und HFpEF	52
Tab. 10: Die Assoziationen der Veränderung des Eisenstatus bei allen Patienten und in Subgruppen nach Phänotyp	53
Tab. 11: Intrahospitale Veränderungen der Laborparameter während des stationären Aufenthalts in Abhängigkeit der Änderung des Ferritins während der Index Hospitalisierung	54
Tab. 12: Assoziationen des Eisenstatus in Abhängigkeit der Veränderungen des Ferritins während der Index Hospitalisierung	55
Tab. 13: Inzidenzraten der intrahospitalen Zustandsverschlechterungen jeder Ursache während des stationären Aufenthalts in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel bei Aufnahme	58
Tab. 14: Effekte von Hämoglobin, eGFR und log Ferritin bei Aufnahme auf intrahospitale Zustandsverschlechterungen jeder Ursache.....	58

Tab. 15: Inzidenzrate der intrahospitalen Worsening Heart Failure während des stationären Aufenthalts in Abhängigkeit der kombinierten Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel.....	61
Tab. 16: Effekte von Hämoglobin, eGFR und log Ferritin bei Aufnahme auf die Inzidenzrate der Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptome/-zeichen	61
Tab. 17: Inzidenzrate des intrahospitalen Worsening Renal Function während des stationären Aufenthalts in Abhängigkeit der kombinierten Prävalenz von Anämie, Niereninsuffizienz und Eisenmangel.....	64
Tab. 18: Effekte von Hämoglobin, eGFR und log Ferritin bei Aufnahme auf die Inzidenzrate der Nierenverschlechterung	64
Tab. 19: Effekte von Hämoglobin, eGFR und log Ferritin auf die Dauer der Index Hospitalisierung	67
Tab. 20: Risiko für Mortalität oder Rehospitalisierung jeder Ursache innerhalb 12 Monate in Abhängigkeit von Hämoglobin, eGFR und log Ferritin sowie in Abhängigkeit von der Anzahl der Komorbiditäten bei Aufnahme	68

IV Danksagung

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

Zuallererst bin ich Frau Prof. Dr. Christiane E. Angermann zu großem Dank für die Bereitstellung des Themas und die langjährige engagierte Betreuung bei der Fertigstellung dieser Arbeit verpflichtet. Sie unterstützte mich unermüdlich mit viel Sachverstand, Ratschlägen und Geduld.

Außerdem gilt mein Dank auch den beiden weiteren Mitgliedern des Betreuerkonsortiums Herrn Prof. Dr. Stefan Störk und Herrn PD. Dr. Stefan Unterecker für die freundliche Unterstützung und konstruktive Kritik.

Ich möchte es auch nicht versäumen mich bei dem gesamten Team der AHF-Registerstudie herzlich für die Unterstützung der Datenerhebung und -auswertung zu bedanken, insbesondere bei Frau Monika Hanke. Ebenso Dank gilt allen Patienten des AHF-Registers für die Teilnahme an der Studie.

Abschließend geht auch ein großes Dankeschön an meine Eltern Barbara und Werner Jung sowie an meine Schwester Florentine Jung und meinen Partner Maximilian Wetterich für ihre Zeit und Anstrengung als Korrekturleser sowie den andauernden Rückhalt nicht nur während dieser Arbeit.

VI Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen

1) *Anemia, renal insufficiency and iron deficiency in patients hospitalised for acute cardiac decompensation – prevalence, in-hospital course and importance for patients' worsening condition in the acute heart failure registry Würzburg*

C. Jung, C. Henneges, M. Kaspar, V. Cejka, N. Scholz, M. Hanke, C. Maack, G. Ertl, S. Störk, C. Angermann (Poster bei dem DZHI/DZHK Joint Symposium Heart Failure Interfaces 07/2019)

2) *In patients admitted with acute heart failure in-hospital changes of iron deficiency are associated with inflammation biomarkers and depend on cardiac phenotype*

C. Jung, N. Scholz, V. Cejka, C. Henneges, M. Hanke, M. Kaspar, C. Maack, G. Ertl, S. Störk, C. Angermann (Online Poster bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 04/2020)

3) *Anemia, renal insufficiency and iron deficiency in patients hospitalised for acute cardiac decompensation – prevalence and importance on in-hospital worsening condition*

C. Jung, C. Henneges, M. Kaspar, V. Cejka, N. Scholz, M. Hanke, C. Maack, G. Ertl, S. Störk, C. Angermann (Online Poster bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 04/2020)

4) *In-hospital changes of iron status in patients with acute cardiac decompensation – differences in heart failure phenotypes and association with inflammatory biomarkers*

C. Jung, N. Scholz, V. Cejka, C. Henneges, M. Hanke, M. Kaspar, C. Maack, G. Ertl, S. Störk, C. Angermann (Online Poster bei der Jahrestagung Heart Failure Association of the ESC 05/2020)

5) *In-hospital course of anemia, renal insufficiency and iron deficiency in patients admitted with acute cardiac decompensation and impact on the length of in-hospital stay*

C. Jung, C. Henneges, M. Kaspar, V. Cejka, N. Scholz, M. Hanke, C. Maack, G. Ertl, S. Störk, C. Angermann (Online Poster bei der Jahrestagung Heart Failure Association of the ESC 05/2020)

6) *Iron deficiency in patients hospitalised with acute heart failure: Definition, prevalence, in-hospital changes, and prognostic significance*

C. Jung, J. Albert, C. Morbach, C. Maack, S. Frantz, G. Ertl, S. Störk, C. E. Angermann
(Vortrag bei der 89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (04/2023))

7) *Prevalence, in-hospital changes and prognostic significance of iron deficiency in patients hospitalised with acute heart failure: definition matters*

C. Jung, J. Albert, C. Morbach, C. Maack, S. Frantz, G. Ertl, S. Störk, C. E. Angermann
(Poster bei der bei der Jahrestagung Heart Failure Association of the ESC 05/2023)