

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg

Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg und Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof

Akutes Nierenversagen bei Patient:innen mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lena Haak
geboren am 09. Dezember 1996 in München

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
16. Oktober 2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:
PD Dr. Nicola Martin Tomas**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:
PD Dr. Dr. Benedikt Schrage**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Akute Herzinsuffizienz	4
1.2	Diagnostik der akuten Herzinsuffizienz	5
1.3	Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz	7
2	Material und Methoden	11
2.1	Characterisation of phenotypes in aCute heart faiLure patiEnts (CYCLE) Studie	11
2.2	Studienpopulation	11
2.3	Studienprotokoll	12
2.4	Statistische Analysen	15
3	Ergebnisse	17
3.1	Studienkohorte	17
3.2	Kreatininverlauf	20
3.3	Kreatinin und Körpergewicht	21
3.4	Kreatinin und NYHA-Klasse	22
3.5	Kreatinin und NT-proBNP	23
3.6	Inzidenz von akuter Niereninsuffizienz	24
3.7	Assoziation von akuter Niereninsuffizienz und Mortalität	24
3.7.1	Kreatinin	24
3.7.2	Kreatinin und Körpergewicht	25
3.7.3	Kreatinin und NYHA	26
3.7.4	Kreatinin und NT-proBNP	26
3.7.5	Kreatinin und Körpergewicht, NYHA, NT-proBNP	27
3.8	Kernaussagen	28
4	Diskussion	29
5	Limitationen	34
6	Zusammenfassung	35
6.1	Deutsche Version	35
6.2	English Version	36
7	Abkürzungsverzeichnis	37
8	Literaturverzeichnis	39
9	Danksagung	45
10	Lebenslauf	46
11	Eidesstattliche Erklärung	47

1 Einleitung

1.1 Akute Herzinsuffizienz

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Prävalenz der Herzinsuffizienz weltweit stetig erhöht und stellt ein zunehmendes Gesundheitsproblem dar. Die Erkrankung betrifft circa 1-2% der erwachsenen Bevölkerung und weist eine steigende Tendenz auf (Savarese and Lund, 2017, Virani et al., 2021). Insbesondere im Zusammenhang mit dem fortschreitenden Alter der Bevölkerung steigt die Häufigkeit der Herzinsuffizienz signifikant an (Mosterd and Hoes, 2007). In den westlichen Industrieländern zählen die Koronare Herzkrankheit und Hypertonus zu den Hauptursachen für Herzinsuffizienz. Diese beiden Erkrankungen sind wiederum eng mit dem Alter assoziiert (Disease et al., 2018, Bauersachs et al., 2019, Chow et al., 2013). Als eine der führenden Ursachen für Hospitalisierungen bei Menschen im Alter über 65 Jahren stellt die akute Herzinsuffizienz ein häufiges medizinisches Problem dar und ist mit einer erhöhten Sterblichkeits- sowie Rehospitalisierungsrate verbunden (Miro et al., 2019, Chioncel et al., 2017, Agarwal et al., 2021). Akute Herzinsuffizienz umfasst sowohl das erstmalige Auftreten der Erkrankung als auch die Dekompensation einer bereits bestehenden chronischen Herzinsuffizienz (Chioncel et al., 2017). Die Symptome können abrupt oder schleichend auftreten, wobei die genaue Zeitspanne nicht festgelegt ist (McDonagh et al., 2021, Heidenreich et al., 2022). Diese beiden Formen haben unterschiedliche prognostische Relevanz: Die intrahospitale Mortalität ist bei der erstmaligen Manifestation erhöht, während die Mortalität nach Entlassung bei der akut dekompensierten Form höher ist (Nieminen et al., 2006).

Die European Society of Cardiology (ESC) definiert Herzinsuffizienz als ein klinisches Syndrom mit typischen Symptomen, wie Dyspnoe, peripheren Ödemen und Fatigue zusammen mit klinischen Zeichen wie gestaute Halsvenen und pulmonale Rasselgeräusche, das durch verschiedene Pathophysiologien verursacht werden kann. Die akute Herzinsuffizienz kann vier verschiedene Präsentationsformen aufweisen: akut dekompensierte Herzinsuffizienz, akutes Lungenödem, isoliertes Rechtsherzversagen und kardiogener Schock. Diese Formen unterscheiden sich in ihren Leitsymptomen und können fließende Übergänge aufweisen (McDonagh et al., 2021).

1.2 Diagnostik der akuten Herzinsuffizienz

Da die Symptome der Herzinsuffizienz wenig spezifisch sind und ähnliche Symptome auch bei anderen Erkrankungen auftreten können, ist die Kombination aus Symptomen und Zeichen mit dem Nachweis einer strukturellen und oder funktionellen Einschränkung der Herzleistung essenziell (McDonagh et al., 2021).

Dazu sehen internationale Leitlinien sowohl Labortests als auch Bildgebungsverfahren vor (McDonagh et al., 2021, Heidenreich et al., 2022).

Ein wichtiger Teil ist die Bestimmung von Laborwerten wie z.B. die natriuretischen Peptide und die Echokardiographie.

Natriuretische Peptide werden vor allem als Kriterium zur Ausschlussdiagnostik verwendet. Eine akute Herzinsuffizienz kann annähernd ausgeschlossen werden, wenn die natriuretischen Peptide unter dem jeweiligen Grenzwert sind (BNP <100pg/ml, NT-proBNP <300pg/ml, MR-proANP <120pg/ml) (McDonagh et al., 2021, Heidenreich et al., 2022).

Erhöhte Level natriuretischer Peptide können nicht nur auf Herzinsuffizienz hinweisen, sondern auch Folge anderer Erkrankungen wie valvuläre Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, pulmonale Hypertonie, Lungenarterienembolie, Lebererkrankungen, Paraneoplastische Syndrome, Anämie und vielen anderen sein (Heidenreich et al., 2022).

Die Echokardiographie dient dem bildmorphologischen Nachweis, sowie einer genaueren Einteilung und Klassifikation der Herzinsuffizienz. Mit Hilfe der der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) kann eine Herzinsuffizienz in drei Unterformen eingeteilt werden: HFrEF, HFmEF und HFpEF (siehe Tabelle 1).

HFrEF	≤40% LVEF	Heart Failure with reduced ejection fraction
HFmEF	41-49% LVEF	Heart Failure with mildly reduced ejection fraction
HFpEF	≥50% LVEF	Heart Failure with preserved ejection fraction

Tabelle 1 Einteilung nach LVEF

Als HFrEF (Heart failure with reduced ejection fraction) ist eine LVEF von $\leq 40\%$ definiert, eine HFmEF (Heart failure with midly reduced ejection fraction) als eine LVEF zwischen 41-49% und eine HFpEF (Heart failure with perserved ejection fraction) mit einer LVEF $\geq 50\%$ (McDonagh et al., 2021, Heidenreich et al., 2022).

Die Schweregrade der Symptome können anhand der New York Heart Association classification (NYHA) eingestuft werden (White and Myers, 1921). Mit zunehmenden Symptomen steigt die NYHA-Klasse, was innerhalb verschiedener Studien mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist (Madsen et al., 1994, Ahmed et al., 2006). Eine Übersicht der verschiedenen Klassen wird in Tabelle 2 dargestellt.

Klasse	Symptome
Klasse I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Körperliche Belastung führt nicht zu Dyspnoe, Fatigue oder Palpitationen
Klasse II	Keine Symptome in Ruhe und leichter körperlichen Aktivität. Einschränkung bei starker körperlicher Belastung in Form von Dyspnoe, Fatigue oder Palpitationen.
Klasse III	Bedeutende Einschränkung durch Dyspnoe, Fatigue oder Palpitationen bereits bei leichter körperlichen Aktivität
Klasse IV	Dyspnoe, Fatigue oder Palpitationen bereits im Ruhezustand. Eine körperliche Aktivität ist aufgrund der Symptome nicht möglich.

Tabelle 2 NYHA-Klassifikation (nach White and Myers, 1921)

Zusätzlich zu diesen Klassifikationssystemen existieren weitere, wie beispielsweise die Nohria, Killip und INTERMACS Klassifikationen, welche Symptome und Schweregrade der Herzinsuffizienz differenzieren. Die zusätzliche Diagnostik gemäß den Leitlinien ermöglicht nicht nur die Beurteilung der Herzinsuffizienz, sondern auch die Evaluation weiterer Komorbiditäten und Risikofaktoren. Die Herzinsuffizienztherapie kann so individuell an den Patient:innen angepasst werden. Zu den häufigsten Komorbiditäten der akuten Herzinsuffizienz zählen der Hypertonus (63%), Koronare Herzerkrankung (60,2%), Hyperlipidämien (55,8%), Diabetes mellitus (33,1%) und Niereninsuffizienz (31,5%) (Khan et al., 2020).

1.3 Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz

Die Prävalenz der Niereninsuffizienz ist bei Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz im Vergleich zur Gesamtbevölkerung signifikant erhöht (Virani et al., 2021, Bozkurt and Kamat, 2019). Eine Metaanalyse von Khan et al. aus dem Jahre 2020 zeigte zudem einen ansteigenden Trend der Niereninsuffizienz als Komorbidität bei akuter Herzinsuffizienz in den letzten Jahren (Khan et al., 2020).

Das gemeinsame Auftreten von Herz- und Niereninsuffizienz kann durch gemeinsame Risikofaktoren wie beispielsweise arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus erklärt werden. Zusätzlich besteht eine direkte Wechselbeziehung zwischen den beiden Organen. Diese komplexe Pathophysiologie wird als kardiorenales Syndrom bezeichnet und umfasst verschiedene Subtypen, die sich durch den zeitlichen Verlauf und die Art der Beteiligung von Herz und Niere unterscheiden (Ronco et al., 2010). Eine Übersicht ist in Tabelle 3 zu sehen.

Die Pathophysiologie des kardiorenales Syndroms involviert zahlreiche Mechanismen, einschließlich hämodynamischer, hormoneller, entzündlicher und oxidativer Stressreaktionen. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems führt zu einer gesteigerten Natriumretention, und folglich auch zu einer Volumenbelastung. Des Weiteren spielen erhöhte venöse Drücke und intraabdominelle Drücke eine bedeutende Rolle (Kumar et al., 2019).

Syndrome	Definition
Akutes kardiorenale Syndrom (Typ 1)	Akute Herzinsuffizienz führt zu einer Niereninsuffizienz
Chronisches kardiorenales Syndrom (Typ 2)	Chronische Herzinsuffizienz führt zu einer Niereninsuffizienz
Akutes renokardiales Syndrom (Typ 3)	Akute Niereninsuffizienz führt zu einer Herzinsuffizienz
Chronisches renokardiales Syndrom (Typ 4)	Chronische Niereninsuffizienz führt zu Herzinsuffizienz
Sekundäres kardiorenales Syndrom (Typ 5)	Systemerkrankung führt zu Schädigung von Herz und Nieren

Tabelle 3 Kardiorenale Syndrome (nach Konsensus der Acute Dialysis Quality Initiative, 2010)

Die aktuell gültige Definition der akuten Niereninsuffizienz (Worsening renal function) der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) aus dem Jahre 2012 vereinigt die davor genutzte RIFLE Klassifikation und die AKIN-Stadien. Seither wird die akute Niereninsuffizienz anhand von Kreatininanstieg und Urinproduktion, wie in Tabelle 4 gezeigt, definiert (KDIGO, 2012b).

Die RIFLE Klassifikation, die bis ins Jahr 2012 verwendet wurde, charakterisierte Niereninsuffizienz durch Kreatinin, prozentuale Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und Urinproduktion. Diese Klassifikation unterteilte Niereninsuffizienz in die Schweregrade: Risk, Injury und Failure, sowie die Stadien Loss of Kidney Function und End-Stage Kidney Disease (Bellomo et al., 2004).

2007 modifizierte die AKIN (Acute Kidney Injury Network) diese und differenzierte drei Schweregrade der akuten Niereninsuffizienz anhand des Kreatinins und der Urinproduktion (Mehta et al., 2007).

Stadium	Serumkreatinin	Urinproduktion
1	<ul style="list-style-type: none"> Anstieg um 0,3 mg/dl innerhalb 48h oder 1,5-1,9-facher Anstieg innerhalb 7d 	<ul style="list-style-type: none"> <0,5ml/kgKG/h für 6-12h
2	<ul style="list-style-type: none"> 2-2,9-facher Anstieg innerhalb 7d 	<ul style="list-style-type: none"> <0,5ml/kgKG/h für ≥12h
3	<ul style="list-style-type: none"> 3-facher Anstieg innerhalb 7d oder ≥4mg/dl oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder Patient:innen <18 Jahren: GFR <35ml/min/1,73m² 	<ul style="list-style-type: none"> <0,3ml/kgKG/h für ≥24h oder Anurie für ≥12h

Tabelle 4 Akute Niereninsuffizienz (nach KDIGO, 2012)

Die chronische Niereninsuffizienz wird durch eine anhaltende Funktionseinschränkung der Niere definiert, die über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten bestehen muss. Die Schweregrade der chronischen Niereninsuffizienz werden anhand der GFR klassifiziert, gegebenenfalls in Kombination mit dem Ausmaß der Albuminurie, siehe Tabelle 5 (KDIGO, 2012a).

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Bezeichnung
G1	≥90	Normal oder hoch
G2	60-89	Leichtgradig reduziert
G3a	45-59	Mittelgradig reduziert
G3b	30-44	Mittel- bis hochgradig reduziert
G4	15-29	Hochgradig reduziert
G5	<15	Nierenversagen

Tabelle 5 Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (nach KDIGO, 2012)

Zur Berechnung der GFR haben sich verschiedene Formeln durchgesetzt. Zum einen die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Formel, zum anderen die MDRD-Formel. Beide berechnen die GFR anhand des gemessenen Kreatininwertes, ergänzt um demographische Werte wie Alter und Geschlecht. Darüber hinaus gibt es die Cockcroft-Gault-Formel. Die Cockcroft-Gault-Formel berücksichtigt im Gegensatz zu den anderen beiden Formeln das Körpergewicht. Die Berechnung der GFR sollte nach der Cardio-Renal Arbeitsgruppe mithilfe der CKD-EPI-Formel durchgeführt werden, wobei die entsprechenden Interpretationseinschränkungen beachtet werden sollten (Levey et al., 2009).

Das gemeinsame Auftreten von Herz- und Niereninsuffizienz ist nicht nur häufig, sondern wird auch mit einem schlechteren Outcome in Verbindung gebracht (Llauger et al., 2020). Allerdings wird die Aussagekraft von Kreatinin als Biomarker für Niereninsuffizienz aufgrund zahlreicher Einflussfaktoren zunehmend in Frage gestellt.

Es wurde gezeigt, dass nicht jeder Kreatininanstieg mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Dies gilt insbesondere, wenn der Anstieg des Kreatinins mit Dekongestion verbunden ist oder wenn die Behandlung der Herzinsuffizienz eingeleitet wird (Metra et al., 2012, Clark et al., 2014).

Die Ergebnisse verdeutlichen die nicht vollends verstandenen komplexen Wechselwirkungen multimorbider Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz. Aktuelle Forschungsbemühungen zielen darauf ab, das Patientenkollektiv besser zu charakterisieren und eine individualisierte Therapie zu ermöglichen.

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist es, zu untersuchen, inwieweit ein Anstieg des Kreatinins bei Patient:innen mit einer akuten Herzinsuffizienz einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Diese Analyse soll zu einem besseren Verständnis der prognostischen Bedeutung eines Kreatininanstiegs bei akuter Herzinsuffizienz führen.

2 Material und Methoden

2.1 Characterisation of phenotypes in aCute heart faiLure patiEnts (CYCLE) Studie

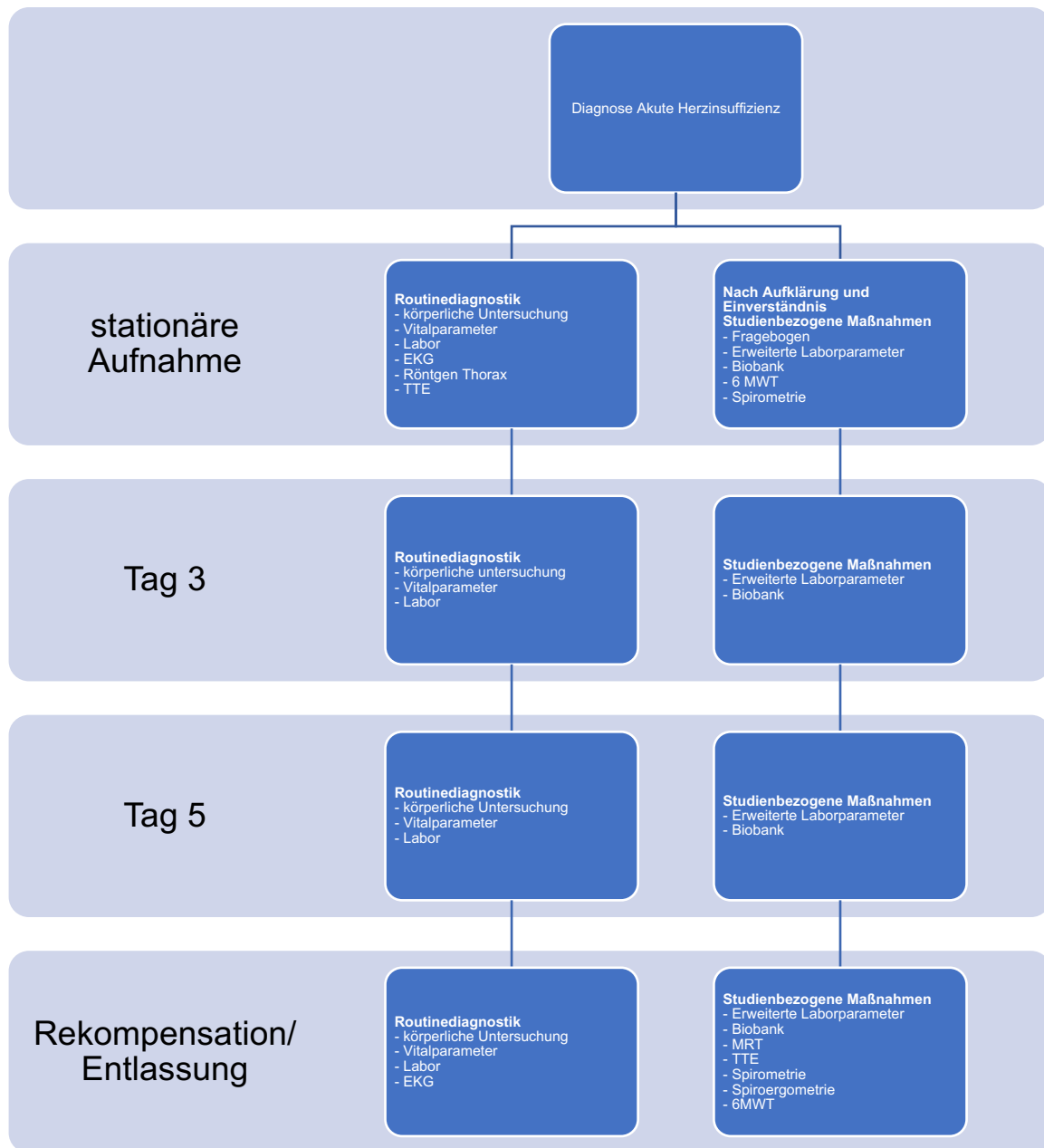
Die CYCLE Studie, unter der Leitung von PD Dr. Dr. med. Benedikt Schrage und PD Dr. med. Christina Magnussen am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg Eppendorf, ist eine prospektive Beobachtungsstudie, die den Anforderungen der Deklaration von Helsinki entspricht. Die Studie wurde von einer lokalen Ethikkommission genehmigt (PV5983).

2.2 Studienpopulation

Insgesamt wurden 212 Patient:innen mit einer akuten Herzinsuffizienz eingeschlossen, die im Zeitraum April 2019 bis Juni 2021 über die Zentrale Notaufnahme sowie im Universitären Herz- und Gefäßzentrum zur stationären Behandlung aufgenommen wurden. Für die Teilnahme an der Studie mussten die Patient:innen ihr 18. Lebensjahr vollendet haben und nach ausführlicher Aufklärung ihre Einwilligung geben können. Nicht deutschsprachige, vigilanzgeminderte oder Patient:innen, die aufgrund anderer Ursachen nicht dazu in der Lage waren, zuzustimmen, wurde von der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden Patient:innen mit einer Lebenserwartung von weniger als 12 Monaten aufgrund einer malignen Grunderkrankung ausgeschlossen.

Die Patient:innen wurden über die Studie mündlich sowie schriftlich aufgeklärt und bestätigten ihre Teilnahme durch ihre Unterschrift. Den eingeschlossenen Patient:innen wurde eine Kopie der Einwilligungserklärung ausgehändigt. Ein späterer Widerspruch gegen die Teilnahme ist jederzeit formlos möglich.

2.3 Studienprotokoll



Die Diagnosestellung der akuten Herzinsuffizienz erfolgte gemäß den damals gültigen European Society of Cardiology (ESC) Leitlinien von 2016 durch den diensthabenden Arzt oder Ärztin der Chest Pain Unit oder der Inneren Medizin. Die Aufklärung über die Studie und die Einwilligung erfolgte erst nach Diagnosestellung.

Die Diagnosekriterien für eine akuten Herzinsuffizienz wurden gemäß der damals gültigen ESC-Leitlinie von 2016 vorab folgendermaßen definiert (Ponikowski et al., 2016):

1. NT-proBNP > 300pg/ml
2. Vorliegen von mindestens drei der folgenden Symptome oder Zeichen (Orthopnoe, nächtliche Dyspnoe, Fatigue, pulmonale Rasselgeräusche, periphere Ödeme, Anasarka)
3. Symptombeginn innerhalb der letzten 72h

Im Rahmen der leitliniengerechten Diagnostik erfolgte ein gezieltes Anamnesegespräch sowie eine körperliche Untersuchung, wobei die Klassifikationen nach NYHA (White and Myers, 1921), INTERMACS (Stevenson et al., 2009), Killip (Killip and Kimball, 1967) und Nohria (Nohria et al., 2003) angewendet wurden.

Danach wurde neben der Labordiagnostik eine Elektrokardiographie (EKG), eine Röntgenthoraxaufnahme sowie eine Transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt.

Nach Einschluss wurden die medizinischen Daten, welche im Rahmen der klinischen Routine erhoben worden sind, aus der elektronischen Patientenakte entnommen. Die erfassten Daten wurden pseudonymisiert und in eine Datenbank für weitere Analysen zusammengetragen.

Im Rahmen der Studie führten wir, sofern der klinische Zustand Patient:innen dies erlaubte, einen Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) und eine Spirometrie durch. Die routinemäßige Labordiagnostik wurde um die Bestimmung weiterer studienspezifischer Parameter ergänzt. Zudem wurden für die Biobank folgende Materialien gewonnen:

- Serum Monovette
- EDTA Monovette
- Citrat Monovette
- Urin Monovette

- PAXgene-Tube

Die Monovetten wurden zehn Minuten nach Probenentnahme für zehn Minuten bei 5300U/min zentrifugiert und anschließend im Labor in Proben von 0,3ml bei -80°C eingefroren. Die PAXgene-Tube wurden zunächst für mindestens 12h bei -20°C und dann bei -80°C eingefroren.

Am dritten und fünften Tag nach stationärer Aufnahme wurde erneut eine körperliche Untersuchung durchgeführt, bei der die klinischen Klassifikationen und Vitalparameter erfasst wurden. Zusätzlich zur Erfassung der Laborparameter erfolgte eine erneute Probengewinnung im Ausmaß wie bei stationärer Aufnahme.

Nach klinischer Rekompensation erfolgte im Rahmen der Studie die erneute Diagnostik wie am dritten und fünften Tag. Darüber hinaus wurde die Diagnostik um eine Spiroergometrie, eine Bodyplethysmographie, einen Sechs-Minuten-Gehtest und eine Kardio-MRT-Untersuchung ergänzt, sofern der klinische Zustand der Patient:innen dies erlaubte. Bei Patient:innen, die während des stationären Aufenthalts verstarben, wurden die bis dahin erfassten Daten ausgewertet.

Weitere medizinische Interventionen, Bildgebungen, Operationen und Diagnosen, die während des Aufenthaltes durchgeführt bzw. diagnostiziert wurden, wurden anhand der elektronischen Patientenakte dokumentiert. Die Studie hatte zu keinem Zeitpunkt Einfluss auf die medizinische Therapie der Patient:innen.

Durch die Teilnahme an der Studie stimmten die Patient:innen einer Nachverfolgung zu. Nach Möglichkeit wurden alle Teilnehmenden zwölf Monate nach Entlassung kontaktiert.

Die Kontaktaufnahme erfolgte telefonisch anhand standardisierter Fragen. Insgesamt wurde jeder Teilnehmende bis zu viermal zu verschiedenen Wochen- und Tageszeiten kontaktiert. Falls der Kontakt nicht hergestellt werden konnte, wurde entweder der Hausarzt oder die hinterlegten Angehörigen kontaktiert.

Falls auch so kein Kontakt hergestellt werden konnte, wurde die Krankenkasse kontaktiert. Sofern auch die Krankenkasse keine Informationen bereitstellen konnte, wurde im entsprechenden Sterberegister erfragt, ob der Patient:innen mittlerweile verstorben war.

2.4 Statistische Analysen

Die Gesamtmortalität über den Beobachtungszeitraum von 1,54 (0,8-2,48) Jahren wurde als primärer Endpunkt festgelegt. Das Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss der Kreatinindynamik auf die Mortalität zu untersuchen. Dabei wurden potentielle Einflussfaktoren wie die NYHA-Klassifikation, NT-proBNP Spiegel und Körpergewicht berücksichtigt.

Die bevorzugte statistische Methode war die Cox-Regressionsanalyse, die eine Analyse des Zusammenhangs zwischen Kreatininveränderungen und der Mortalität ermöglicht. Diese Methode liefert Hazard Ratios (HR), die Aussage darüber geben können inwieweit Kreatininveränderungen das Risikos des Versterbens beeinflussen.

Das Cox-Modell berücksichtigt das relative Risiko (Hazard Ratio) für die Mortalität in Bezug auf sämtliche Kreatininveränderungen (Delta Kreatinin) und identifiziert potentielle Störfaktoren (NYHA, NT-proBNP, Körpergewicht) in Bezug auf die Mortalität.

Für eine bessere Übersicht wurden die Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen nach arithmetischen Mittel gerundet. Die p-Werte wurden auf drei Nachkommastellen gerundet. Als Signifikanzniveau wurden p-Werte von unter 0,05 festgelegt.

Der Concordance-Wert wurde berechnet, um die Vorhersagekraft der Modelle zu analysieren.

Des Weiteren wurde der Likelihood- Ratio Test durchgeführt, um zu prüfen ob die Hinzunahme zusätzlicher Parameter (Körpergewicht, NYHA und NT-proBNP) statistisch signifikantere Verbesserungen in der Modellanpassung liefert.

Abschließend wurde der Wald-Test durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Parameter Körpergewicht, NYHA und NT-proBNP einen Einfluss auf die Kreatinindynamik und deren Mortalitätsrate nehmen.

Es wurden basierend auf den verschiedenen Definitionen der akuten Niereninsuffizienz drei Berechnungen erstellt. Zum einen mit einem 30%iger Anstieg des Kreatinins, eine mit einem 0,3mg/dl Anstieg des Kreatinins und eine mit jeglichem Kreatininanstieg. Anschließend wurde jeweils der potenzielle Einfluss von Körpergewicht, NYHA-Klasse und NT-proBNP einzeln und zusammen analysiert.

Für die graphische Darstellung wurden polynomiale Spline-Modelle gewählt, um nichtlineare Effekte der Kreatinindynamik angemessen zu berücksichtigen und den Zusammenhang mit den Mortalitätsrisiko visuell darzustellen. In den Graphiken zeigen die x-Achsen die Veränderung des Kreatinins (Delta Kreatinin) und die y-Achsen das relative Mortalitätsrisiko in Prozent.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkohorte

Parameter	Anzahl (Prozent)
n	212
Alter (Jahre)	73,49
Geschlecht (%)	
Männlich	139 (65,6)
Weiblich	73 (34,4)
Gewicht (kg)	86,39
BMI (kg/m ²)	28,87
Familiäre Prädisposition (%)	117 (56,5)
Arterieller Hypertonus (%)	157 (74,1)
Diabetes mellitus (%)	74 (34,9)
Hypercholesterinämie (%)	102 (48,1)
Nikotinabusus (%)	142 (67,9)
Koronare Herzkrankheit (%)	125 (59,0)
Ätiologie (%)	
DCM	28 (14,7)
HCM	7 (3,7)
Hypertensive CM	5 (2,6)
ICM	98 (51,3)
Myokarditis	2 (1,0)
RCM	1 (0,5)
TachyCM	20 (10,5)
Toxische CM	1 (0,5)
VCM	24 (12,6)
Sonstige	2 (1,6)
Erstdiagnose Herzinsuffizienz (%)	
Akut auf chronisch	164 (79,6)
Erstereignis	42 (20,4)
ACE Hemmer (%)	14 (6,6)
AT ₁ -Rezeptorblocker (%)	11 (5,2)
ARNI (Angiotensinrezeptor- /Nepriylsininhibitor) (%)	13 (6,2)
Betablocker (%)	47 (22,3)
Aldosteronantagonisten (%)	1 (0,5)
Schleifendiuretika (%)	140 (66,0)
Thiazide (%)	27 (12,7)
Digitalis (%)	12 (5,7)
Orthopnoe (%)	146 (69,2)
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe (%)	130 (61,6)
Fatigue (%)	189 (89,2)
Feuchte Rasselgeräusche (%)	94 (44,3)
Periphere Ödeme (%)	160 (75,5)
Anasarka (%)	96 (45,3)
NYHA-Klasse	3,50
INTERMACS	5,71
Killip	1,92
Nohria (%)	
kalt und trocken	6 (2,9)
kalt und feucht	35 (16,9)
warm und trocken	25 (12,1)
warm und feucht	141 (68,1)
Atemfrequenz (min ⁻¹)	19,0
Sauerstoffsättigung (%)	93,77
Systolischer Blutdruck (mmHg)	138,82
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	79,25
Herzfrequenz (min ⁻¹)	88,52
Diurese der letzten Stunden (%)	
weniger als normal	68 (33,0)
mehr als normal	60 (29,1)
normal	78 (37,9)
Pulmonale Stauung im Röntgen (%)	158 (78,2)
Pleuraergüsse im Röntgen (%)	121 (59,9)
Kardiomegalie im Röntgen (%)	152 (76,8)
EKG Rhythmus (%)	
Sinusrhythmus	85 (41,9)
Vorhofflimmern	84 (41,4)
Vorhofflattern	3 (1,5)
Sonstige SVT	5 (2,5)
VT	2 (1,0)
Schrittmacher	24 (11,8)
LVEF im TTE (%)	35,92
Natrium (mmol/l)	140,52
Chlorid (mmol/l)	103,63
Laktat (mmol/l)	1,76
Hämoglobin (g/dl)	12,34
Hämatokrit (%)	37,95
Albumin (g/l)	33,80
NT-proBNP (pg/ml)	12140,65
Kreatinin (mg/dl)	1,74
GFR (ml/min/1,73m ²)	42,07
Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)	15,37

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 212 Patient:innen eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter betrug dabei 73,49 Jahre. Die Kohorte war überwiegend männlich mit einem Verhältnis von 65,9% zu 34,4% (139 männlich, 73 weiblich). Das Durchschnittsgewicht lag bei 86,39 Kilogramm, mit einem durchschnittlichen Body Mass Index (BMI) von 28,87.

Anamnestisch gaben 56,5% (117) der Kohorte eine familiäre Prädisposition für kardiovaskulären Erkrankungen (KHK, Schlaganfall, Herzinsuffizienz) an. 59% (125) hatten eine bestehende koronare Herzkrankheit. Bei 74,1% (157) der Patient:innen wurde ein diagnostizierter arterieller Hypertonus festgestellt, während 34,9% (74) an Diabetes mellitus litten. Weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren umfassten einen Nikotinabusus 67,9% (142) und eine Hypercholesterinämie bei 48,1% (102).

Die häufigste Ätiologie der Herzinsuffizienz war in der Kohorte die Ischämische Kardiomyopathie (ICM) mit 51,3% (98). Weitere Ursachen waren die dilatative Kardiomyopathie mit 14,7% (28), die valvuläre Kardiomyopathie mit 12,6% (24) und die Tachykardie induzierte Kardiomyopathie mit 10,5% (20).

Seltener waren die hypertrophe Kardiomyopathie mit 3,7% (7), die hypertensive Kardiomyopathie mit 2,6% (5), die Myokarditis mit 1,0% (2), die restriktive Kardiomyopathie (RCM) mit 0,5% (1), sowie toxische Kardiomyopathie bei 0,5% (1). Bei 11,3% (24) konnte keine Ätiologie festgestellt werden.

Bei Studieneinschluss wurde bei 20,4% (42) die akute Herzinsuffizienz als Erstdiagnose (AHF) festgestellt, während der Rest der Kohorte eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz (ADHF) aufwies.

Die Vormedikation bei Studieneinschluss bestand bei 6,6% (14) aus Angiotensinkonversionsenzym (ACE) Hemmer, bei 5,2% (11) aus Angiotensinrezeptor-1-Blocker (AT1-Rezeptorblocker), bei 6,2% (13) aus Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI), bei 22,3% (47) aus einem Betablocker, bei 0,5% (1) aus Aldosteronantagonisten, bei 66% (140) aus Schleifendiuretika, bei 12,7% (27) aus Thiaziddiuretika und bei 5,7% (12) aus Digitalispräparaten.

Die häufigsten Symptome der Herzinsuffizienz, die von den Patient:innen berichtet wurden waren Belastungsdyspnoe bei 69,2% (146), paroxysmale nächtliche Dyspnoe bei 61,6% (130) und Fatigue bei 89,2% (189).

Bei der körperlichen Untersuchung zeigten sich bei der Lungenauskultation bei 44,3% (94) feuchte Rasselgeräusche, periphere Ödeme bei 75,5% (160) und bei Anasarka 45,3% (96).

Die durchschnittlichen Werte für die NYHA-Klassifikation betragen 3,5, für die INTERMACS-Klassifikation 5,71 und für die Killip-Einteilung 1,92.

Bei der Nohria Einteilung wurden 2,9% (6) als kalt und trocken, 16,9% (35) als kalt und feucht, 12,1% (25) als warm und trocken und 68,1% (141) als warm und feucht eingestuft.

Die durchschnittliche Atemfrequenz betrug 19 pro Minute, die Sauerstoffsättigung lag bei 93,77% unter Raumluft. Der durchschnittliche Blutdruck betrug 138,82mmHg systolisch und 79,25mmHg diastolisch bei einer Herzfrequenz von 88,52 Schlägen pro Minute.

Gemäß den Angaben der Patient:innen war die Diurese in den letzten Stunden vor Einschluss bei 33% (68) der Fälle verringert, bei 29,1% (60) erhöht und bei 37,9% (78) unverändert.

Auf dem Röntgenthoraxbild zeigten sich bei 78,2% (158) der Patient:innen eine pulmonale Stauung, bei 59,9% (121) Pleuraergüsse und bei 76,8% (152) eine Kardiomegalie.

Das initiale Elektrokardiogramm zeigte bei 41,9% (85) einen Sinusrhythmus, bei 41,4% (84) Vorhofflimmern, bei 1,5% (3) Vorhofflattern, bei 2,5% (5) andere supraventrikuläre Tachykardien, bei 1% (2) eine ventrikuläre Tachykardie und bei 11,8% (24) einen Schrittmacherrhythmus.

Die durchschnittliche Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in der transthorakalen Echokardiographie (TTE) war 35,92%.

In der initialen Blutgasanalyse wurden durchschnittliches Werte von 140,52mmol/l, für Natrium, 103,63mmol/l für Chlorid und 1,76mmol/l für Laktat gemessen.

Das durchschnittliche Hämoglobin betrug 12,34g/dl, der Hämatokrit lag bei 37,95%.

Der Herzinsuffizienzparameter NT-proBNP wies bei Aufnahme einen Durchschnittswert von 12140,65pg/ml. In den weiteren Laborergebnissen wurden durchschnittliche Werte von betrug 33,8g/l für Albumin, 1,74mg/dl für Kreatinin, 42,07ml/min/1,73² für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und 15,37mg/dl für den Harnstoff-Stickstoff festgestellt.

3.2 Kreatininverlauf

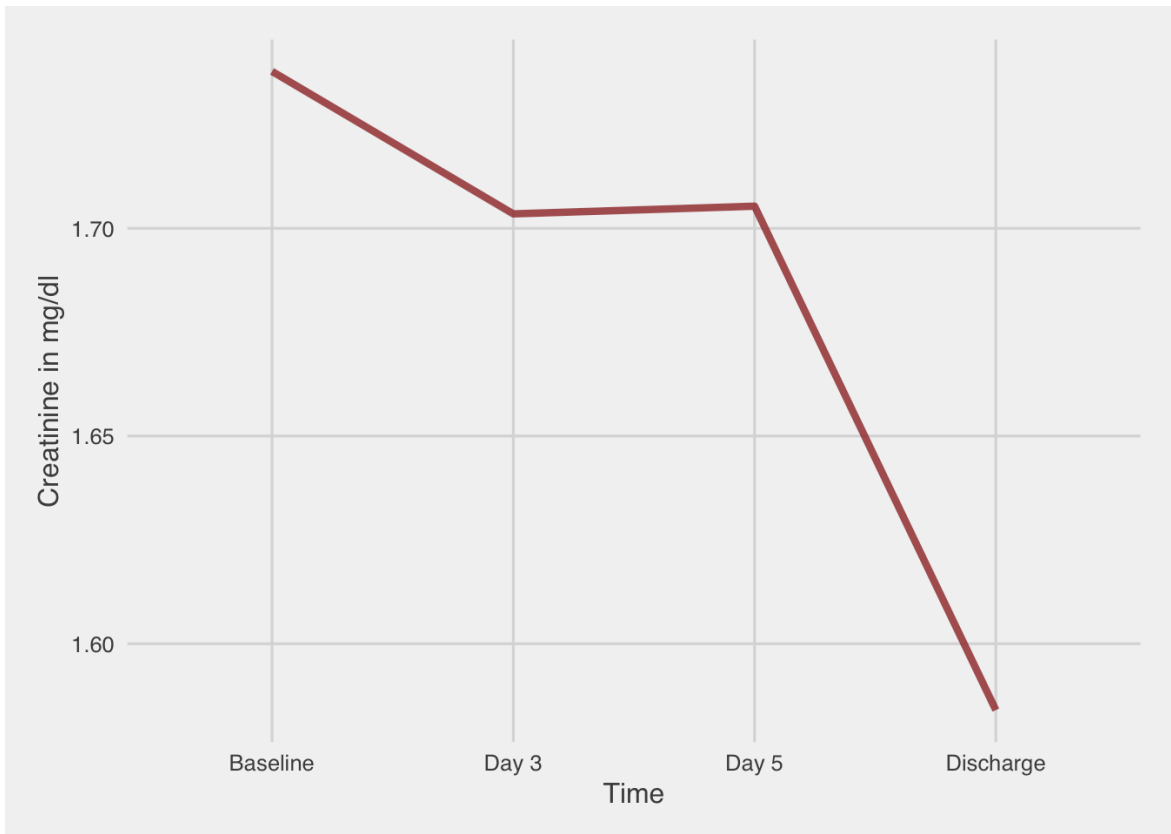


Abbildung 1 Kreatininverlauf

Abbildung 1 veranschaulicht den Verlauf des durchschnittlichen Kreatininwertes der Gesamtkohorte im Zeitverlauf. Zu Beginn der Studie betrug der durchschnittliche Kreatininwert 1,74 mg/dl. Zwischen dem dritten und fünften Tag blieb der Kreatininwert nahezu stabil bei circa 1,7 mg/dl. Am Entlassungstag oder nach Rekompensation lag der durchschnittliche Kreatininwert 1,58 mg/dl. Insgesamt ist das Kreatinin um etwa 0,16 mg/dl gesunken.

3.3 Kreatinin und Körpergewicht

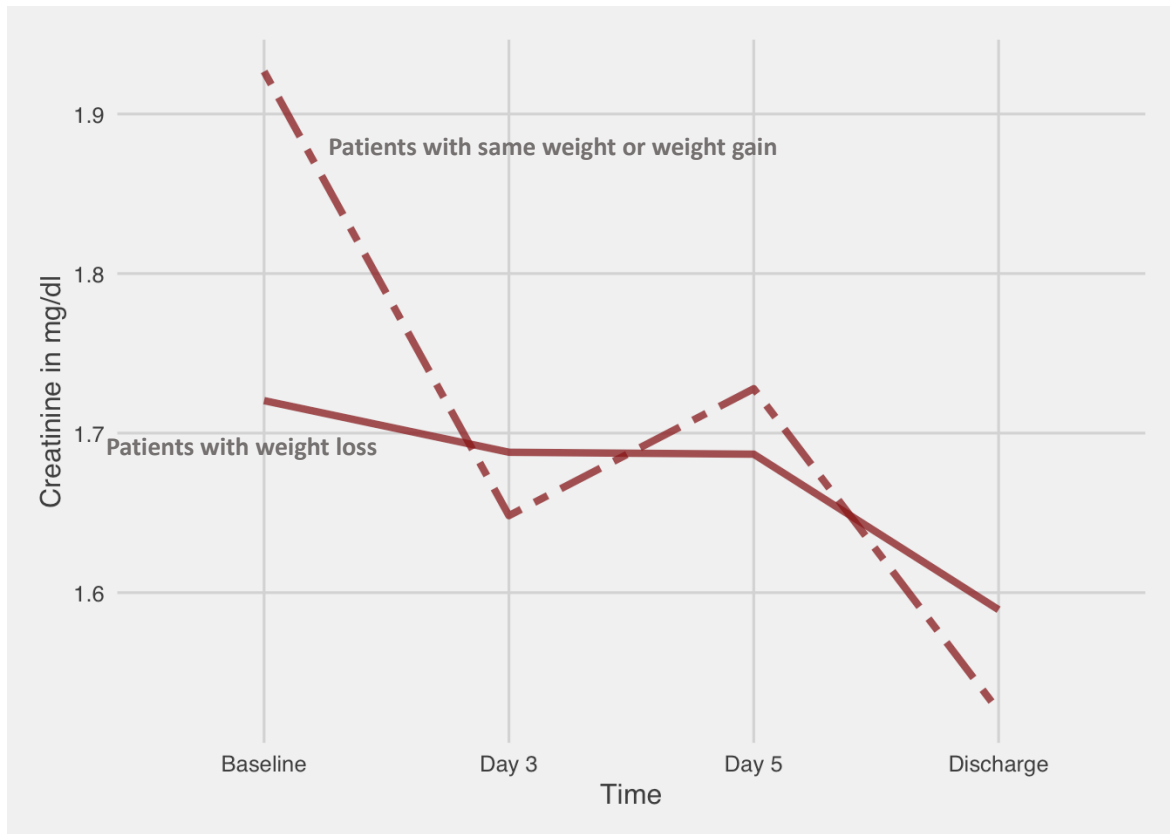


Abbildung 2 Kreatinin und Körpergewicht

Abbildung 2 zeigt den Kreatininverlauf der Patient:innen, die während des stationären Aufenthaltes an Gewicht verloren haben (durchgezogene Linie) im Vergleich zu Patient:innen, die ihr Gewicht nicht verändert oder zugenommen haben (gestrichelte Linie). Es wurde festgestellt, dass bei Patient:innen mit einem stabilen Gewicht oder einer Gewichtszunahme ein stärkerer Kreatininabfall um circa 0,3 mg/dl zu beobachten war. Im Gegensatz dazu wiesen Patient:innen, die an Gewicht verloren haben, lediglich einen Kreatininabfall von circa 0,1 mg/dl auf.

3.4 Kreatinin und NYHA-Klasse

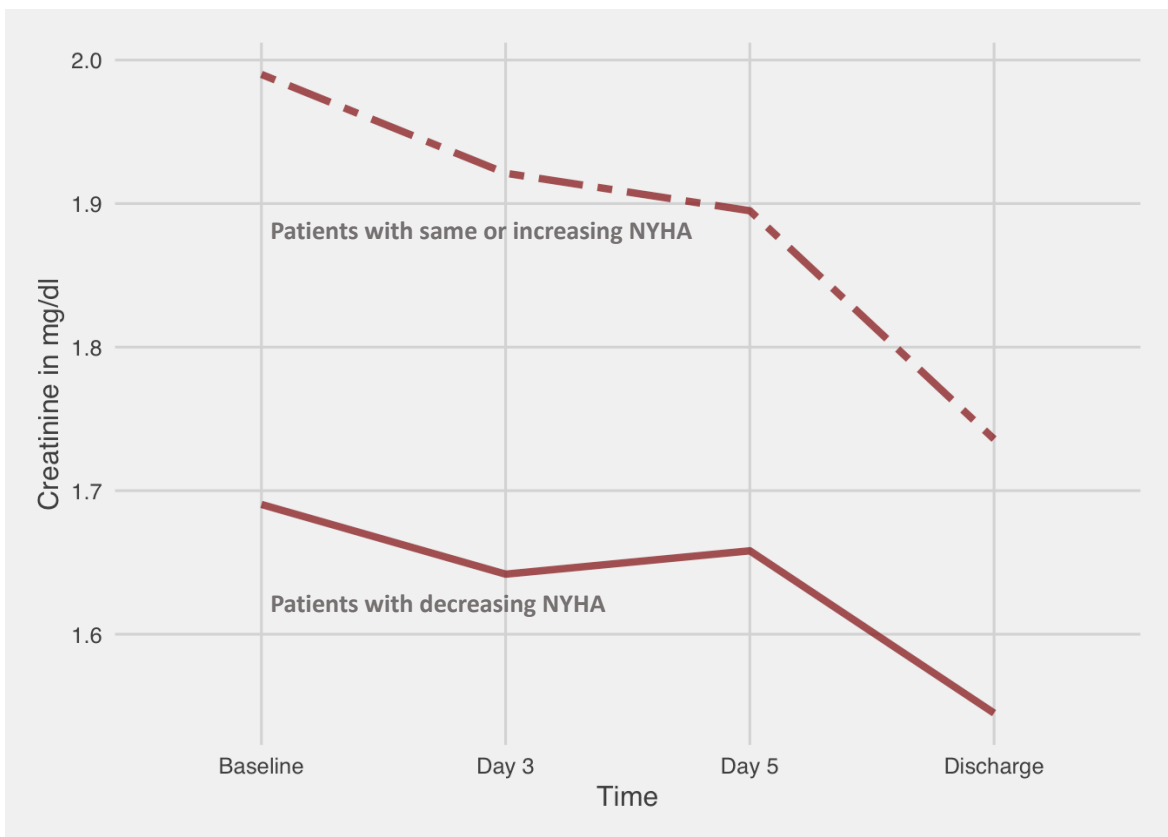


Abbildung 3 Kreatinin und NYHA

Abbildung 3 veranschaulicht den Kreatininverlauf bei Patient:innen in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik, gemessen anhand der NYHA-Klassifikation. Die durchgezogene Linie repräsentiert den Kreatininverlauf der Gruppe, deren klinischer Zustand sich verbessert hat (Abnahme der NYHA-Klasse).

Der Kreatininverlauf bei Patient:innen, bei denen sich die NYHA-Klasse nicht verändert hat oder angestiegen ist, ist durch die gestrichelten Linie dargestellt.

Patient:innen, bei denen sich die klinischen Symptome bis zur Entlassung verbessert haben, hatten zu Beginn der Studie einen durchschnittlichen Kreatininwert von circa 1,7 mg/dl. In der anderen Gruppe war der Ausgangswert des Kreatinins bei knapp 2 mg/dl. Bei beiden Gruppen kam es zu einer Abnahme des Kreatinins. Der durchschnittlichen Entlassungswert des Kreatinins lag bei der Gruppe mit verbesserter klinischer Symptomatik bei circa 1,55 mg/dl. Bei den Patient:innen mit unveränderter oder erhöhter NYHA-Klasse betrug der Entlassungswert über 1,7 mg/dl. Damit war der Abfall des Kreatininwertes in der Gruppe mit klinischer Verbesserung geringfügig weniger.

3.5 Kreatinin und NT-proBNP

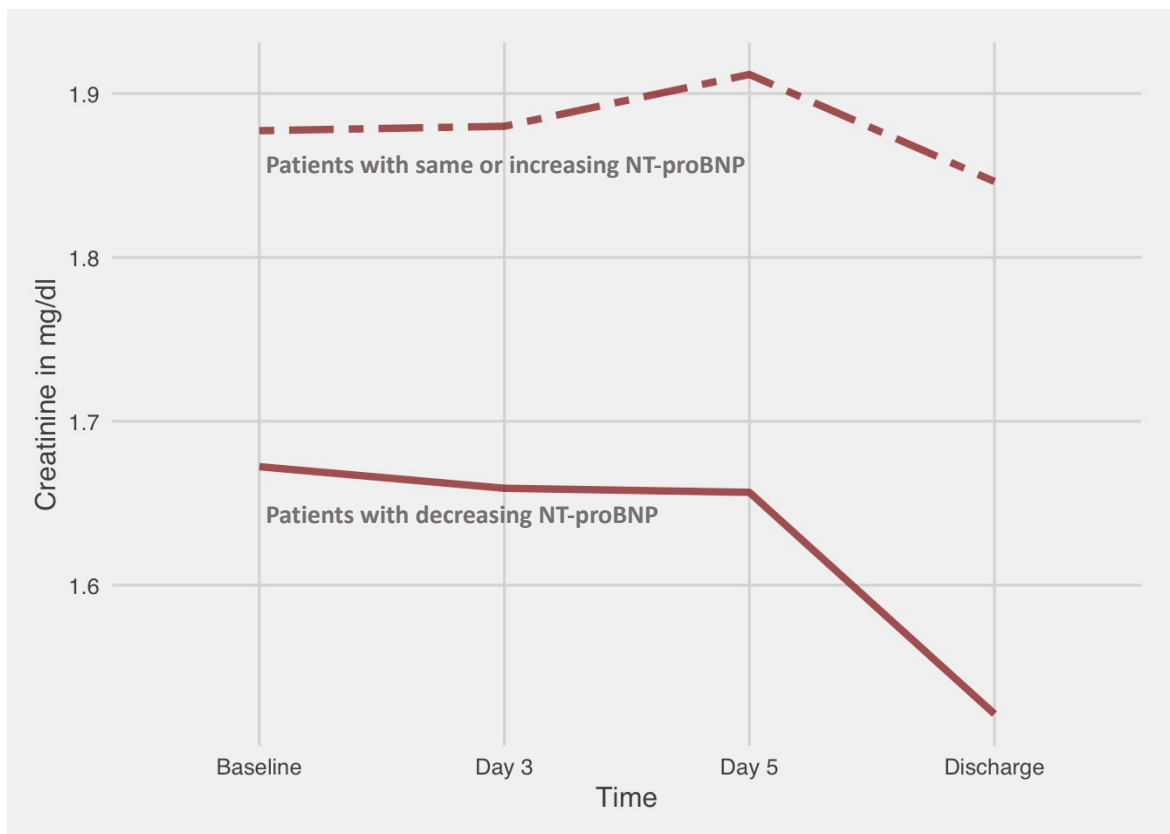


Abbildung 4 Kreatinin und NT-proBNP

In Abbildung 4 ist die gestrichelte Linie der Kreatininverlauf bei Patient:innen mit gleichem oder angestiegenen NT-proBNP dargestellt.

Die durchgezogene Linie zeigt den Kreatininverlauf bei Patient:innen, bei denen das NT-proBNP im Vergleich zum Ausgangswert bis zur Entlassung abgenommen hat.

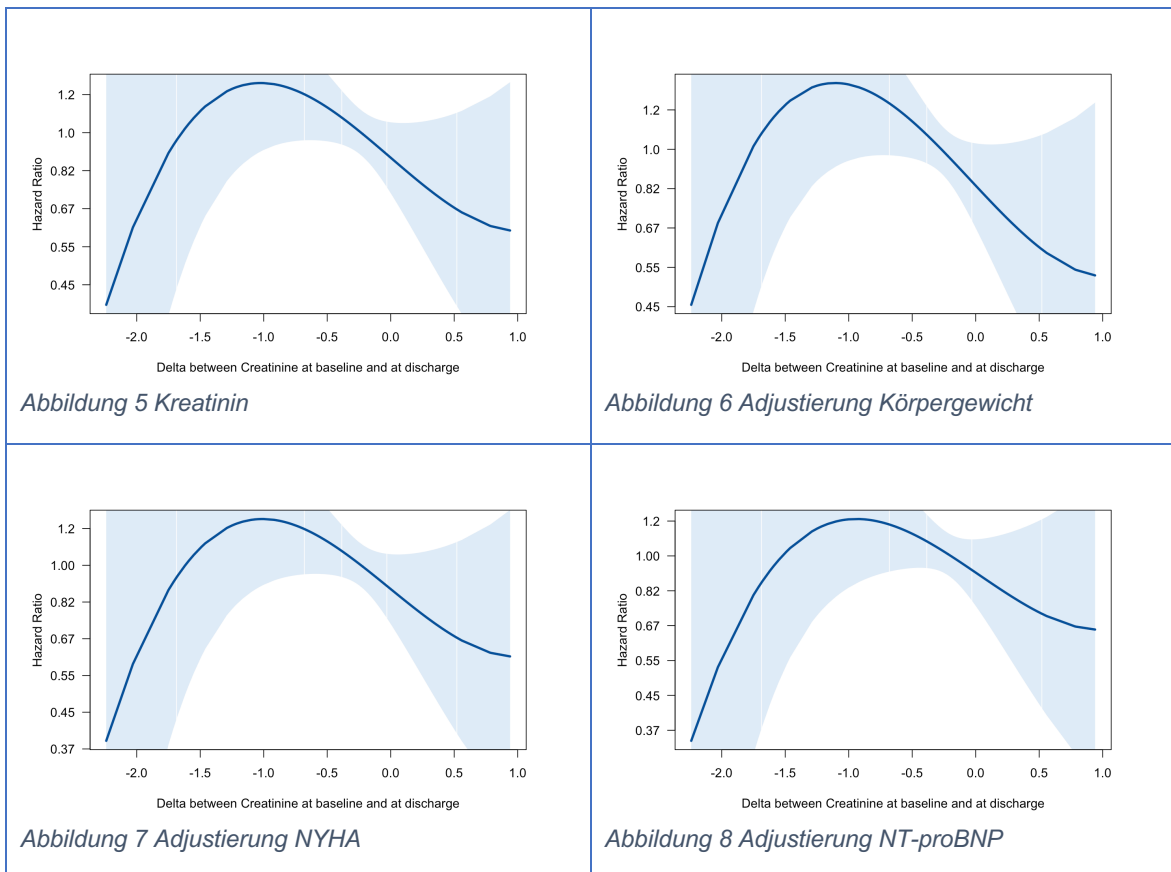
Bei Patient:innen, bei denen das NT-proBNP während des stationären Aufenthaltes gesunken ist, war sowohl der Ausgangswert des Kreatinins niedriger als auch ein deutlicherer Abfall des Kreatinins zu beobachten. Im Vergleich dazu zeigt die Graphik, dass das Kreatinin bei Patient:innen, bei denen das NT-proBNP über den stationären Aufenthalt stabil oder angestiegen ist, dass das Kreatinin nahezu unverändert auf einem höheren Ausgangsniveau blieb.

3.6 Inzidenz von akuter Niereninsuffizienz

In der CYCLE-Kohorte wurden je nach verwendeter Definition für akute Niereninsuffizienz die folgenden Inzidenzen im stationären Verlauf beobachtet.

Gemäß der KDIGO Definition von 2012, die einen Kreatininanstieg von 0,3 mg/dl berücksichtigt, betrug die Inzidenz 15,5%. Eine Zunahme des Ausgangskreatininwertes um 30% war bei 9% der Patient:innen zu beobachten. Insgesamt zeigten 45% der Patient:innen einen generellen Anstieg des Kreatinins.

3.7 Assoziation von akuter Niereninsuffizienz und Mortalität



3.7.1 Kreatinin

Es konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Ausgangskreatininwert in allen Analysen mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (HR: 1,57; 95% CI: 1,22-2,02 (30%igen Anstieg), HR: 1,57; 95% CI: 1,22-2,02 (Anstieg 0,3mg/dl), HR: 1,51; 95% CI: 1,15-1,99 (genereller Anstieg), p-Werte jeweils <0,05).

Abbildung 5 zeigt das relative Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von der Kreatinindynamik zwischen der stationären Aufnahme und der Entlassung bzw. Rekompensation.

Die breiten Konfidenzintervalle, welche das Equilibrium (die 1) sowohl bei Zunahme als auch Abnahme des Kreatinins schneiden, zeigen, dass die Assoziation nicht statistisch signifikant ist. Ein Kreatininanstieg während des stationären Aufenthaltes hatte unabhängig der Definition keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (HR: 1,33; 95% CI: 0,47-3,77; p-Wert 0,597 für einen 30%igen Anstieg, HR: 1,51; 95% CI: 0,77-2,96; p-Wert 0,223 für einen Anstieg von 0,3mg/dl, HR: 0,89; 95% CI: 0,48-1,65; p-Wert 0,707 für einen generellen Anstieg).

3.7.2 Kreatinin und Körpergewicht

In Abbildung 6 wird das relative Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von der Kreatinindynamik dargestellt, wobei eine Adjustierung an das Körpergewicht erfolgte. Die breiten Konfidenzintervalle deuten auf eine große Streuung der Daten hin und lassen darauf schließen, dass diese nicht signifikant sind.

Es konnte auch nach Berücksichtigung der Gewichtsveränderung kein signifikanter Einfluss auf das Mortalitätsrisiko durch eine Erhöhung des Kreatinins während des stationären Aufenthaltes festgestellt werden (HR: 1,04; 95% CI: 0,31-3,43; p-Wert 0,956 für einen 30%igen Anstieg, HR: 1,38; 95% CI: 0,67-2,84; p-Wert 0,38 für einen Anstieg von 0,3mg/dl, HR: 0,79; 95% CI: 0,41-1,53; p-Wert 0,486 für einen generellen Anstieg). Somit zeigte sich, dass ein Kreatininanstieg während des stationären Aufenthaltes, unabhängig von der Gewichtsentwicklung nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.

3.7.3 Kreatinin und NYHA

In Abbildung 7 wurde das Modell um die Veränderung der NYHA-Klassifikation angepasst. Sie zeigt das relative Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom Kreatininverlauf nach Anpassung an die Veränderungen der NYHA-Klasse. Die breiten Konfidenzintervalle, die auch den Wert 1 einschließen, deuten darauf hin, dass der Trend nicht statistisch signifikant ist. Die Ergebnisse zeigen Folgendes: Auch nach Berücksichtigung der NYHA-Klasse hat eine Erhöhung des Kreatininspiegels keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (HR: 0,98; 95% CI: 0,3-3,23; p-Wert 0,976 für einen 30%igen Anstieg, HR: 1,29; 95% CI: 0,64-2,63; p-Wert 0,476 für einen Anstieg um 0,3mg/dl, HR: 0,78; 95% CI: 0,41-1,46; p-Wert 0,433 für einen generellen Anstieg).

3.7.4 Kreatinin und NT-proBNP

Die Abbildung 8 zeigt das relative Risiko für Mortalität in Bezug auf die Kreatinindynamik nach Anpassung an die NT-proBNP Entwicklung. Das Ergebnis ist gleich, wie die Erkenntnisse bezüglich des Körpergewichts oder der NYHA-Klasse:

Ein Anstieg des Kreatinins hat auch nach Adjustierung auf das NT-proBNP keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (HR: 1,06; 95% CI: 0,32-3,5; p-Wert 0,926 für einen 30%igen Anstieg, HR: 1,22; 95% CI: 0,54-2,73; p-Wert 0,631 für einen Anstieg von 0,3mg/dl, HR: 0,78; 95% CI: 0,4-1,54; p-Wert 0,475 bei einem generellen Anstieg).

3.7.5 Kreatinin und Körpergewicht, NYHA, NT-proBNP

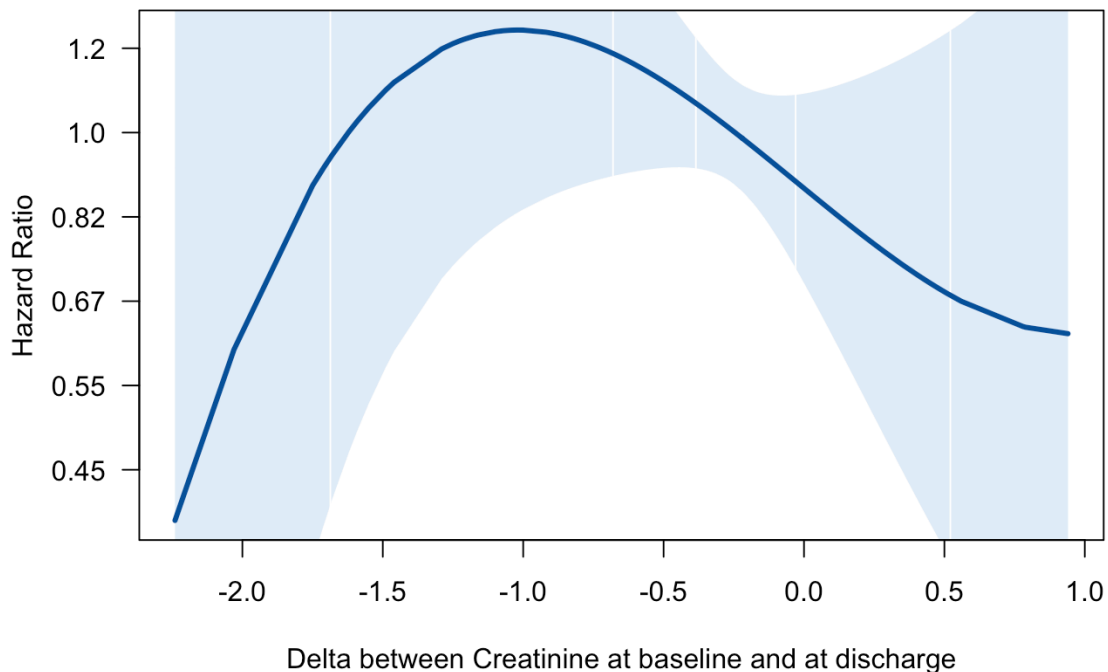


Abbildung 9 Relative Risiko von Kreatinin, Körpergewicht, NYHA und NT-proBNP

Die Abbildung 9 stellt das relative Mortalitätsrisiko in Bezug auf die Kreatinindynamik nach Anpassung an die Gewichtsentwicklung, NYHA-Klasse und der NT-proBNP-Entwicklung dar und fasst damit die vorigen Graphiken zusammen. Die breiten Konfidenzintervalle unter Einbezug der 1, zeigen eine hohe Variabilität der Daten, wodurch der Trend nicht statistisch signifikant ist. Der Anstieg des Kreatinins während des stationären Aufenthaltes hat somit keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben, auch wenn die Gewichtsentwicklung, die NYHA-Klasse und der Verlauf des NT-proBNPs berücksichtigt werden (HR: 1,09; 95% CI: 0,33-3,64; p-Wert 0,884 für einen 30%igen Anstieg, HR: 1,3; 95% CI: 0,58-2,91; p-Wert 0,525 für einen Anstieg von 0,3mg/dl, HR: 0,74; 95% CI: 0,36-1,51; p-Wert 0,409 bei einem generellen Anstieg).

Hingegen stellt ein hoher Ausgangswert des Kreatinins in allen durchgeführten Subanalysen einen unabhängigen Risikofaktor für Mortalität dar (HR: 1,57; 95% CI: 1,17-2,1 (30%iger Anstieg), HR: 1,58; 95% CI: 1,18-2,11 (Anstieg 0,3 mg/dl), HR: 1,48; 95% CI: 1,08-2,03 (jeglicher Anstieg), p-Werte jeweils <0,05).

3.8 Kernaussagen

1. Kreatinin in der Gesamtkohorte

- Der durchschnittliche Kreatininwert betrug in der Kohorte 1,74 mg/dl.
- Zwischen dem dritten und fünften Tag war der Kreatininwert nahezu stabil bei 1,7 mg/dl.
- Bei Entlassung bzw. Rekompensation betrug der durchschnittlicher Kreatininwert 1,58 mg/dl
- Im Durchschnitt sank der Kreatininwert um 0,16 mg/dl.

2. Kreatininverlauf in Bezug auf NT-proBNP-Veränderungen

- Patient:innen mit abnehmenden NT-proBNP zeigten niedrigere Ausgangswerte des Kreatinins und einen stärkeren Abfall.
- Patient:innen mit stabilen oder steigendem NT-proBNP blieb das Kreatinin auf einem höherem Ausgangsniveau

3. Kreatininverlauf und Gewichtsveränderungen

- Stabiles Gewicht oder Gewichtszunahme ist mit stärkerem Kreatininabfall assoziiert
- Patient:innen die an Gewicht verloren haben, wiesen geringeren Kreatininabfall auf

4. Kreatininverlauf und NYHA

- Patient:innen mit verbesserter Klinik (Abfall NYHA) zeigten einen geringfügig geringeren Abfall des Kreatinins im Vergleich zu Patient:innen mit unveränderter oder erhöhter NYHA-Klasse

5. Relative Mortalitätsrisiken

- Anstieg des Kreatinins hat keinen signifikanten Einfluss aufs Überleben, auch wenn Gewichtsentwicklung, NYHA- und NT-proBNP Verlauf berücksichtigt werden
- Ein hoher Ausgangswert ist in allen Analysen ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität

4 Diskussion

Die Zusammenhänge zwischen Herz- und Niereninsuffizienz spielen eine wichtige Rolle in der klinischen Praxis. Besonders die Kreatinindynamik als Biomarker hat weitreichende diagnostische und prognostische Implikationen. Ziel dieser Arbeit ist es, die Relevanz dieses Parameters für das Patientenoutcome zu verdeutlichen.

Seit Jahren wird in großen Studien beobachtet, dass die Prävalenz der Niereninsuffizienz bei Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz höher ist im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (Virani et al., 2021, Bozkurt and Kamat, 2019).

Diese häufige Komorbidität kann durch gemeinsame Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus sowie durch die gegenseitige Beeinflussung im Rahmen des kardioresalen Syndroms erklärt werden (Marenzi et al., 2001, Heidenreich et al., 2022, KDIGO, 2012b).

Diagnostiziert wurde und wird die Niereninsuffizienz anhand von Kreatininveränderungen mit verschiedenen Grenzwerten. Daraus ergibt sich unter anderem auch die große Varianz in der Prävalenz (Bozkurt and Kamat, 2019). Inwieweit eine Kreatininveränderung als diagnostischer Biomarker für Niereninsuffizienz geeignet ist, ist Gegenstand der internationalen Diskussion.

Denn Kreatinin ist von extrarenalen Faktoren wie der Muskelmasse, dem Geschlecht, dem Alter und der Ethnie beeinflusst. Zudem ändert sich der Kreatininwert insbesondere bei akuten Nierenversagen nur langsam und kann durch Fluktuationen im Wasserhaushalt sowie dem intensiven Einsatz von Diuretika ansteigen (Greene et al., 2013, Felker et al., 2011, Núñez et al., 2015, Waikar and Bonventre, 2009).

Eine weitere Ursache für einen Kreatininanstieg bieten die während des stationären Aufenthaltes eingeleiteten oder hochdosierten Herzinsuffizienzmedikamente.

Bereits 1992 stellten Ljungman et al. fest, dass der Kreatininanstieg bei ACE-Hemmern nur vorübergehend ist (Ljungman et al., 1992). Des Weiteren konnte eine Metaanalyse zeigen, dass ein Kreatininanstieg unter ACE-Hemmern oder Mineralkortikoidrezeptorantagonisten nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Clark et al., 2014).

In der CYCLE-Gesamtkohorte betrug der durchschnittliche Kreatininwert bei Aufnahme 1,74 mg/dl, war zwischen Tag drei und fünf annähernd stabil und sank dann im Durchschnitt um 0,16 mg/dl bis zur Entlassung beziehungsweise mit Rekompensation.

Das zeigt, dass weitere Parameter für die korrekte Interpretation der Kreatinindynamik herangezogen werden sollten, um das heterogene Patientenkollektiv differenziert betrachten zu können. In dieser Arbeit wurden die Parameter NT-proBNP, Körpergewicht und NYHA-Klasse als mögliche Einflussgrößen untersucht.

Die genauere Analyse des Kreatininverlaufs in Zusammenhang mit der NT-proBNP Veränderung zeigte folgendes. Patient:innen mit abnehmenden NT-proBNP wiesen nicht nur niedrigere Ausgangswerte des Kreatinins, sondern auch einen stärkeren Abfall dessen im Verlauf auf. Im Gegensatz dazu blieb das Kreatinin bei Patient:innen mit stabilem oder steigendem NT-proBNP auf einem höheren Niveau. Diese beobachtete Korrelation zeigt eine mögliche Abhängigkeit des NT-proBNPs und Kreatinins voneinander. Die Wechselwirkung könnte durch die Wasserlöslichkeit des NT-proBNPs und dessen Ausscheidung über die Nieren beeinflusst werden.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass ein stabiles Gewicht oder eine Gewichtszunahme mit einem stärkeren Kreatininabfall assoziiert ist. Patient:innen, die an Gewicht abgenommen haben, wiesen einen geringeren Kreatininabfall auf.

Die Volumentheorie könnte diese Beobachtungen erklären: Bei Patient:innen die hydrop dekompensiert sind, tritt eine Verdünnung des Kreatinins, welches nach Rekompensation und Gewichtsabnahme ansteigt. Der Kreatininabfall bei Zunahme der Symptome, sprich Zunahme der NYHA-Klasse könnte ebenfalls mit der zunehmenden Verdünnung des Kreatinins erklärt werden.

Die insgesamt geringeren Kreatininwerte bei Patient:innen mit verbesserter klinischen Symptomatik sowie deren leichter Abfall könnte über die insgesamt bessere Nierenfunktion erklärt werden.

Somit ist es wichtig, Veränderungen des Kreatinins richtig zu interpretieren und zwischen einer echten Nierenfunktionseinschränkung und einer „Pseudo-Nierenfunktionseinschränkung“ zu unterscheiden (Mullens et al., 2020).

Denn die Ergebnisse verschiedener Studien zeigen uneinheitliche Zusammenhänge zwischen Kreatininanstieg und Mortalität bei akuter Herzinsuffizienz.

In der CYCLE Studie wurde kein signifikanter Mortalitätsanstieg in Zusammenhang mit einem Kreatininanstieg während des stationären Aufenthaltes festgestellt. Eine ähnliche Beobachtung wurde durch Shirakabe et al. gemacht, die darauf hinwiesen, dass ein Kreatininanstieg in den ersten fünf Tagen wenig prognostische Aussagekraft hat (Shirakabe et al., 2018). Das widerspricht anderen Studien, die eine ungünstigere Prognose bei einem Kreatininanstieg bei akuter Herzinsuffizienz zeigen (Llauger et al., 2020).

Interessanterweise ergab die DOSE-Studie 2016 verbesserte Ergebnisse bei Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz, bei denen ein Anstieg des Kreatinins verzeichnet wurde (Brisco et al., 2016). Diese heterogenen Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit von Modulationsmöglichkeiten der Kongestion in Verbindung mit Kreatinin.

In den durchgeführten Analysen von CYCLE zeigte sich nach Berücksichtigung von NT-proBNP, Gewichtsentwicklung und NYHA-Klasse keine signifikante Mortalitätserhöhung bei einem Kreatininanstieg. Sowohl die einzelnen Dekongestionsparameter als auch die Kombination dieser zeigten keinen Einfluss auf die Mortalität bei Kreatininanstieg.

Die Studie von McCallum et al. zeigte, dass ein Anstieg des Kreatinins in Verbindung mit einer Abnahme des NT-proBNPs während des stationären Aufenthaltes mit einer geringeren Mortalität und Rehospitalisierungsrate einherging. Die Autoren betonen jedoch die prognostische Bedeutung eines Kreatininanstiegs in Abhängigkeit vom Grad der Dekongestion betrachtet werden sollte (McCallum et al., 2020a).

Frühere Untersuchungen deuteten darauf hin, dass bei akuter Herzinsuffizienz die Höhe der natriuretischen Peptide, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion, mit einer schlechteren Prognose verbunden ist (van Kimmenade et al., 2006, Santaguida et al., 2014). Der Verlauf des NT-proBNPs erwies sich als besserer Mortalitätsprädiktor als Einzelmessungen (Kubler et al., 2008). Eine größere Reduktion des NT-proBNPs während des stationären Aufenthaltes war unabhängig von verschiedenen Faktoren mit einem geringer Risiko für

Rehospitalisierung und Mortalität assoziiert (Michtalik et al., 2011, Santaguida et al., 2014).

McCallum et al. betonen in ihrer Studie, dass eine Abnahme der Nierenfunktion nur dann mit einem erhöhten Mortalitäts- und kardiovaskulären Risiko einherging, wenn sich die Marker der Dekongestion verschlechterten. Dabei wurden verschiedene Marker, darunter NT-proBNP, BNP, Hämatokrit, Albumin und Gesamtprotein, als Indikatoren für Kongestion untersucht (McCallum et al., 2020b).

NYHA beurteilt die Symptomschwere gemessen an der Dyspnoe bei unterschiedlicher Belastung. Diese entsteht unter anderem durch die zunehmende Kongestion insbesondere in die Lunge und einer Zunahme der Herzinsuffizienz.

Mit zunehmender NYHA-Klasse steigt auch das Mortalitätsrisiko innerhalb einzelner Studien (Ahmed et al., 2006, Madsen et al., 1994). Jedoch kann keine einheitliche Mortalitätsrate für jede NYHA-Klasse ermittelt werden (Caraballo et al., 2019).

Eine Studie von Metra et al aus dem Jahr 2012 stellte fest, dass die Prognose anhand von Kongestionszeichen abgeschätzt werden kann, wobei insbesondere die Kongestion bzw. die Dekongestion Einfluss auf das Mortalitätsrisiko hat (Metra et al., 2012). Später stellte Metra et al. fest, dass auch ein Kreatininanstieg nur in Kombination mit Kongestion mit einem schlechteren Outcome assoziiert war (Metra et al., 2018). Als Kongestionsparameter definierte Metra et al. einen dritten Herzton, pulmonale Rasselgeräusche, Jugularvenenstauung, Hepatomegalie und periphere Ödeme.

Weitere Studien und Subgruppenanalysen, wie PROTECT und RELAX-AHF-2, zeigten keine schlechteren Ergebnisse bei einer Nierenfunktionsstörung in den ersten vier Tagen, wenn die Patient:innen eine gute diuretische Antwort zeigten (Emmens et al., 2022).

Zusammenfassend ergaben die CYCLE Analysen der Kreatinindynamik während des stationären Aufenthaltes verschiedene Zusammenhänge mit anderen Faktoren. Ein Kreatininanstieg hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität, auch wenn Gewichtsentwicklung, NYHA-Klasse und NT-proBNP-Verlauf berücksichtigt wurden. Hingegen erwies sich eine vorbestehende Niereninsuffizienz als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität. Die Faktoren NT-proBNP,

Gewichtsveränderungen und die klinische Symptomatik, beeinflussten den Kreatininverlauf während des stationären Aufenthaltes.

Somit lässt sich sagen, dass eine beeinträchtigte Nierenfunktion einer der wichtigsten Prädiktoren für den Krankheitsverlauf bei Herzinsuffizienz ist und die Bestimmung des Kreatinins bei akuter Herzinsuffizienz essenziell ist.

Die Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit einer umfassenden Beurteilung der Nierenfunktion und einer differenzierten Interpretation der Kreatininveränderungen im klinischen Kontext bei der Behandlung von Patient:innen mit Herzinsuffizienz.

Ein Kreatininanstieg unter der Herzinsuffizienztherapie wurden bereits in den Empfehlungen der aktuell Herzinsuffizienz Leitlinie aus dem Jahre 2021 berücksichtigt. Ein Kreatininanstieg von unter 50%, solange dieser unter 3 mg/dl liegt, sollte akzeptiert werden und nicht zu einer Unterbrechung oder gar Absetzung der medikamentösen Therapie führen (McDonagh et al., 2021).

Die Bewertung der Kongestion bzw. der Dekongestion in Zusammenhang mit der Kreatininveränderung scheinen bei der weiteren Interpretation und bei der Anpassung der Therapieoptionen entscheidend zu sein.

Weitere Studien konnten bereits zeigen, dass neben Hämoglobin auch CA125 als Kongestionsmarker genutzt werden könnte (Testani et al., 2013, van der Meer et al., 2013, Minana et al., 2020, Verbrugge, 2020).

Weitere Forschung und Entwicklung von präziseren Markern für die Nierenfunktion und Kongestion sind erforderlich, um Therapieentscheidungen und die Prognoseeinschätzung bei akuter Herzinsuffizienz weiterhin zu verbessern.

5 Limitationen

Die CYCLE Studie weist einige Limitationen in ihren Ergebnissen auf. Zum einen ist die Patientenzahl mit 212 insbesondere im Vergleich zu anderen kardiologischen Kohortenstudien klein. Zum einen liegt das an dem begrenzten Beobachtungszeitraum. Da in den internationalen Leitlinien der Symptombeginn nicht klar definiert ist, wurde in der CYCLE Studie als Einschlusskriterium für akute Herzinsuffizienz der Symptombeginn auf innerhalb der letzten 72h definiert. Patient:innen deren Symptome sich über mehr als 72h langsam verschlechtern haben wurden nicht eingeschlossen.

Des Weiteren wurden einige Patient:innen in der Notaufnahme erstversorgt, jedoch für die weitere stationäre Behandlung in andere Krankenhäuser verlegt. Somit konnte nur der initial erfasste Datensatz für die Analysen verwertet werden, jedoch fehlen Informationen insbesondere zu dem stationären Verlauf und der Entwicklung des Kreatinins.

Zum anderen handelt es sich bei der CYCLE Studie um eine monozentrische Studie, die nur an der Uniklinik Hamburg Eppendorf durchgeführt wurde. Möglicherweise handelt es sich dadurch um ein unterschiedliches Patientenkollektiv als in anderen Häusern. Auf der anderen Seite konnten Patient:innen die aufgrund eines kardiogenen Schocks vigilanzgemindert waren nicht eingeschlossen werden, da sie ihr Einverständnis nicht geben konnten.

Ferner konnten nur Patient:innen eingeschlossen werden, die ausreichend gut Deutsch sprechen konnten, was wiederum die Zahl der Teilnehmenden einschränkt und eine sozioökonomische Vorauswahl trifft.

Viele Ergebnisse waren unter Umständen aufgrund der kleinen Patientenzahl statistisch nicht signifikant. Möglicherweise könnten andere Aussagen getroffen werden sofern die Patientenzahl größer wäre. Weitere insbesondere größere Studien sind nötig, um die Ergebnisse zu bestätigen.

6 Zusammenfassung

6.1 Deutsche Version

Problematik: Bei Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz sind Veränderungen des Kreatinins häufig. Unter welchen Umständen dabei ein Kreatininanstieg auch mit einer schlechteren Prognose einhergeht ist nicht vollständig geklärt. Diese Studie soll den Zusammenhang von Kreatininanstieg bei Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz und den Einfluss auf die Mortalität untersuchen.

Methodik und Ergebnisse: In der Singlecenter Characterisation of phenotypes in aCute heart faiLure patiEnts (CYCLE) Studie wurden insgesamt 212 Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz eingeschlossen und eine sequenzielle klinische Untersuchung und Bestimmung von Kreatinin und NT-proBNP durchgeführt. Während eine bestehende Niereninsuffizienz bei Einschluss in allen Analysen mit einer erhöhten Mortalität verbunden war, zeigte ein Kreatininanstieg keine signifikante Mortalitätssteigerung auch nach Adjustierung auf Gewicht, NYHA-Klasse und NT-proBNP Verlauf.

Schlussfolgerung: Ein Kreatininanstieg bei akuter Herzinsuffizienz scheint keinen Einfluss auf die Mortalität zu haben. Dagegen ist eine manifeste Niereninsuffizienz bei akuter Herzinsuffizienz mit einer schlechteren Prognose verbunden.

6.2 English Version

Aims: In patient with acute heart failure, changes in creatinine levels are common. However, it is not fully understood under what circumstances an increase in creatinine is associated with poor prognosis. This study aims to investigate the relationship between creatinine changes and all-cause mortality in patients with acute heart failure.

Methods and Results: The single-center Characterisation of Phenotypes in Acute Heart Failure Patients (CYLCE) study included a total of 212 patients with acute heart failure, who underwent sequential clinical examination and measurements of creatinine and NT-proBNP levels. While pre-existing renal insufficiency at baseline was associated with increased mortality in all analyses, changes in creatinine were not significantly associated with mortality even after adjustment for weight, NYHA class and NT-proBNP.

Conclusion: An increase in creatinine levels in acute heart failure does not seem to have an impact on mortality. In contrast, manifest renal insufficiency in acute heart failure is associated with poorer prognosis.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer
ADHF	Akut dekompensierte Herzinsuffizienz
AHF	akute Herzinsuffizienz
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor
AT ₁ Blocker	Angiotensinrezeptor-1-Blocker
AKIN	Acute Kidney Injury Network
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CI	Konfidenzintervall
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology
CM	Kardiomyopathie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
dl	Deziliter
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
g	Gramm
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HFmEF	Herzinsuffizienz mit mild reduzierter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HR	Hazard Ratio
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KHK	Koronare Herzerkrankung
l	Liter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
min	Minute
mmHg	Milimeter-Quecksilbersäule
mmol	Milimol
mg	Miligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MR-proANP	Midregionales pro-atriales natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
pg	Pikogramm
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
RIFLE	Risk – Injury – Failure – Loss – Endstage Kidney Disease
TachyCM	Tachykardiomyopathie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VCM	Valvuläre Kardiomyopathie
6MWT	6 Minuten Gehstest

8 Literaturverzeichnis

- AGARWAL, M. A., FONAROW, G. C. & ZIAEIAN, B. 2021. National Trends in Heart Failure Hospitalizations and Readmissions From 2010 to 2017. *JAMA Cardiol*, 6, 952-956.
- AHMED, A., ARONOW, W. S. & FLEG, J. L. 2006. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J*, 151, 444-50.
- BAUERSACHS, R., ZEYMER, U., BRIERE, J. B., MARRE, C., BOWRIN, K. & HUELSEBECK, M. 2019. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther*, 2019, 8295054.
- BELLOMO, R., RONCO, C., KELLUM, J. A., MEHTA, R. L., PALEVSKY, P. & ACUTE DIALYSIS QUALITY INITIATIVE, W. 2004. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 8, R204-12.
- BOZKURT, B. & KAMAT, I. S. 2019. Worsening Renal Function in Acute Decompensated Heart Failure: A Bad Sign, or Maybe Not? *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 130, 41-50.
- BRISCO, M. A., ZILE, M. R., HANBERG, J. S., WILSON, F. P., PARIKH, C. R., COCA, S. G., TANG, W. H. & TESTANI, J. M. 2016. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *J Card Fail*, 22, 753-60.
- CARABALLO, C., DESAI, N. R., MULDER, H., ALHANTI, B., WILSON, F. P., FIUZAT, M., FELKER, G. M., PINA, I. L., O'CONNOR, C. M., LINDENFELD, J., JANUZZI, J. L., COHEN, L. S. & AHMAD, T. 2019. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*, 8, e014240.
- CHIONCEL, O., MEBAZAA, A., HARJOLA, V. P., COATS, A. J., PIEPOLI, M. F., CRESPO-LEIRO, M. G., LAROCHE, C., SEFEROVIC, P. M., ANKER, S. D., FERRARI, R., RUSCHITZKA, F., LOPEZ-FERNANDEZ, S., MIANI, D., FILIPPATOS, G., MAGGIONI, A. P. & INVESTIGATORS, E. S. C. H. F. L.-T. R. 2017. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 19, 1242-1254.
- CHOW, C. K., TEO, K. K., RANGARAJAN, S., ISLAM, S., GUPTA, R., AVEZUM, A., BAHONAR, A., CHIFAMBA, J., DAGENAIS, G., DIAZ, R., KAZMI, K., LANAS, F., WEI, L., LOPEZ-JARAMILLO, P., FANGHONG, L., ISMAIL, N. H., PUOANE, T., ROSENGREN, A., SZUBA, A., TEMIZHAN, A., WIELGOSZ, A., YUSUF, R., YUSUFALI, A., MCKEE, M., LIU, L., MONY, P., YUSUF, S. & INVESTIGATORS, P. S. 2013. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*, 310, 959-68.
- CLARK, H., KRUM, H. & HOPPER, I. 2014. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 16, 41-8.

- DISEASE, G. B. D., INJURY, I. & PREVALENCE, C. 2018. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 392, 1789-1858.
- EMMENS, J. E., TER MAATEN, J. M., MATSUE, Y., FIGARSKA, S. M., SAMA, I. E., COTTER, G., CLELAND, J. G. F., DAVISON, B. A., FELKER, G. M., GIVERTZ, M. M., GREENBERG, B., PANG, P. S., SEVERIN, T., GIMPELEWICZ, C., METRA, M., VOORS, A. A. & TEERLINK, J. R. 2022. Worsening renal function in acute heart failure in the context of diuretic response. *Eur J Heart Fail*, 24, 365-374.
- FELKER, G. M., LEE, K. L., BULL, D. A., REDFIELD, M. M., STEVENSON, L. W., GOLDSMITH, S. R., LEWINTER, M. M., DESWAL, A., ROULEAU, J. L., OFILI, E. O., ANSTROM, K. J., HERNANDEZ, A. F., MCNULTY, S. E., VELAZQUEZ, E. J., KFOURY, A. G., CHEN, H. H., GIVERTZ, M. M., SEMIGRAN, M. J., BART, B. A., MASCETTE, A. M., BRAUNWALD, E. & O'CONNOR, C. M. 2011. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*, 364, 797-805.
- GREENE, S. J., GHEORGHIAD, M., VADUGANATHAN, M., AMBROSY, A. P., MENTZ, R. J., SUBACIUS, H., MAGGIONI, A. P., NODARI, S., KONSTAM, M. A., BUTLER, J. & FILIPPATOS, G. 2013. Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*, 15, 1401-11.
- HEIDENREICH, P. A., BOZKURT, B., AGUILAR, D., ALLEN, L. A., BYUN, J. J., COLVIN, M. M., DESWAL, A., DRAZNER, M. H., DUNLAY, S. M., EVERS, L. R., FANG, J. C., FEDSON, S. E., FONAROW, G. C., HAYEK, S. S., HERNANDEZ, A. F., KHAZANIE, P., KITTLESAN, M. M., LEE, C. S., LINK, M. S., MILANO, C. A., NNACHETA, L. C., SANDHU, A. T., STEVENSON, L. W., VARDENY, O., VEST, A. R. & YANCY, C. W. 2022. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145, e895-e1032.
- KDIGO, K. D. I. G. O. 2012a. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 3.
- KDIGO, K. D. I. G. O. K. A. K. I. W. G. 2012b. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*, 1-138.
- KHAN, M. S., SAMMAN TAHHAN, A., VADUGANATHAN, M., GREENE, S. J., ALROHAIBANI, A., ANKER, S. D., VARDENY, O., FONAROW, G. C. & BUTLER, J. 2020. Trends in prevalence of comorbidities in heart failure clinical trials. *European Journal of Heart Failure*, 22, 1032-1042.
- KILLIP, T., 3RD & KIMBALL, J. T. 1967. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*, 20, 457-64.
- KUBLER, P., JANKOWSKA, E. A., MAJDA, J., RECZUCH, K., BANASIAK, W. & PONIKOWSKI, P. 2008. Lack of decrease in plasma N-terminal pro-brain

- natriuretic peptide identifies acute heart failure patients with very poor outcome. *Int J Cardiol*, 129, 373-8.
- KUMAR, U., WETTERSTEN, N. & GARIMELLA, P. S. 2019. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin*, 37, 251-265.
- LEVEY, A. S., STEVENS, L. A., SCHMID, C. H., ZHANG, Y. L., CASTRO, A. F., 3RD, FELDMAN, H. I., KUSEK, J. W., EGGERS, P., VAN LENTE, F., GREENE, T. & CORESH, J. 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150, 604-12.
- LJUNGMAN, S., KJEKSHUS, J. & SWEDBERG, K. 1992. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol*, 70, 479-87.
- LLAUGER, L., JACOB, J., HERRERO-PUENTE, P., AGUIRRE, A., SUNENCUQUERELLA, G., COROMINAS-LASALLE, G., LLORENS, P., MARTIN-SANCHEZ, F. J., GIL, V., ROSET, A., RUIBAL, J. C., PEREZ-DURA, M. J., JUAN-GOMEZ, M. A., GARRIDO, J. M., RICHARD, F., LUCAS-IMBERNON, F. J., ALONSO, H., TOST, J., GIL, C., MIRO, O. & GROUP, I.-S. R. 2020. The CRAS-EAHFE study: Characteristics and prognosis of acute heart failure episodes with cardiorenal-anaemia syndrome at the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 9, 406-418.
- MADSEN, B. K., HANSEN, J. F., STOKHOLM, K. H., BRØNS, J., HUSUM, D. & MORTENSEN, L. S. 1994. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J*, 15, 303-10.
- MARENZI, G., LAURI, G., GUAZZI, M., ASSANELLI, E., GRAZI, M., FAMOSO, G. & AGOSTONI, P. 2001. Cardiac and renal dysfunction in chronic heart failure: relation to neurohumoral activation and prognosis. *Am J Med Sci*, 321, 359-66.
- MCCALLUM, W., TIGHIOUART, H., KIERNAN, M. S., HUGGINS, G. S. & SARNAK, M. J. 2020a. Relation of Kidney Function Decline and NT-proBNP With Risk of Mortality and Readmission in Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Med*, 133, 115-122.e2.
- MCCALLUM, W., TIGHIOUART, H., TESTANI, J. M., GRIFFIN, M., KONSTAM, M. A., UDELSON, J. E. & SARNAK, M. J. 2020b. Acute Kidney Function Declines in the Context of Decongestion in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail*, 8, 537-547.
- MCDONAGH, T. A., METRA, M., ADAMO, M., GARDNER, R. S., BAUMBACH, A., BOHM, M., BURRI, H., BUTLER, J., CELUTKIENE, J., CHIONCEL, O., CLELAND, J. G. F., COATS, A. J. S., CRESPO-LEIRO, M. G., FARMAKIS, D., GILARD, M., HEYMANS, S., HOES, A. W., JAARSMA, T., JANKOWSKA, E. A., LAINSCAK, M., LAM, C. S. P., LYON, A. R., MCMURRAY, J. J. V., MEBAZAA, A., MINDHAM, R., MUNERETTO, C., FRANCESCO PIEPOLI, M., PRICE, S., ROSANO, G. M. C., RUSCHITZKA, F., KATHRINE SKIBELUND, A. & GROUP, E. S. C. S. D. 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42, 3599-3726.

- MEHTA, R. L., KELLUM, J. A., SHAH, S. V., MOLITORIS, B. A., RONCO, C., WARNOCK, D. G. & LEVIN, A. 2007. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 11, R31.
- METRA, M., COTTER, G., SENGER, S., EDWARDS, C., CLELAND, J. G., PONIKOWSKI, P., CURSACK, G. C., MILO, O., TEERLINK, J. R., GIVERTZ, M. M., O'CONNOR, C. M., DITTRICH, H. C., BLOOMFIELD, D. M., VOORS, A. A. & DAVISON, B. A. 2018. Prognostic Significance of Creatinine Increases During an Acute Heart Failure Admission in Patients With and Without Residual Congestion: A Post Hoc Analysis of the PROTECT Data. *Circ Heart Fail*, 11, e004644.
- METRA, M., DAVISON, B., BETTARI, L., SUN, H., EDWARDS, C., LAZZARINI, V., PIOVANELLI, B., CARUBELLI, V., BUGATTI, S., LOMBARDI, C., COTTER, G. & DEI CAS, L. 2012. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail*, 5, 54-62.
- MICHTALIK, H. J., YEH, H. C., CAMPBELL, C. Y., HAQ, N., PARK, H., CLARKE, W. & BROTMAN, D. J. 2011. Acute changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide during hospitalization and risk of readmission and mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol*, 107, 1191-5.
- MINANA, G., DE LA ESPRIELLA, R., MOLLAR, A., SANTAS, E., NUNEZ, E., VALERO, E., BODI, V., CHORRO, F. J., FERNANDEZ-CISNAL, A., MARTI-CERVERA, J., SANCHIS, J., BAYES-GENIS, A. & NUNEZ, J. 2020. Factors associated with plasma antigen carbohydrate 125 and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 9, 437-447.
- MIRO, O., GARCIA SARASOLA, A., FUENZALIDA, C., CALDERON, S., JACOB, J., AGUIRRE, A., WU, D. M., RIZZI, M. A., MALCHAIR, P., HARO, A., HERRERA, S., GIL, V., MARTIN-SANCHEZ, F. J., LLORENS, P., HERRERO PUENTE, P., BUENO, H., DOMINGUEZ RODRIGUEZ, A., MULLER, C. E., MEBAZAA, A., CHIONCEL, O., ALQUEZAR-ARBE, A. & GROUP, I.-S. R. 2019. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail*, 21, 1231-1244.
- MOSTERD, A. & HOES, A. W. 2007. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93, 1137-46.
- MULLENS, W., DAMMAN, K., TESTANI, J. M., MARTENS, P., MUELLER, C., LASSUS, J., TANG, W. H. W., SKOURI, H., VERBRUGGE, F. H., ORSO, F., HILL, L., URAL, D., LAINSCAK, M., ROSSIGNOL, P., METRA, M., MEBAZAA, A., SEFEROVIC, P., RUSCHITZKA, F. & COATS, A. 2020. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 22, 584-603.
- NIEMINEN, M. S., BRUTSAERT, D., DICKSTEIN, K., DREXLER, H., FOLLATH, F., HARJOLA, V. P., HOCHADEL, M., KOMAJDA, M., LASSUS, J., LOPEZ-SENDON, J. L., PONIKOWSKI, P., TAVAZZI, L., EUROHEART SURVEY, I. & HEART FAILURE ASSOCIATION, E. S. O. C. 2006. EuroHeart Failure

- Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*, 27, 2725-36.
- NOHRIA, A., TSANG, S. W., FANG, J. C., LEWIS, E. F., JARCHO, J. A., MUDGE, G. H. & STEVENSON, L. W. 2003. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 41, 1797-804.
- NÚÑEZ, J., MIÑANA, G., SANTAS, E. & BERTOMEU-GONZÁLEZ, V. 2015. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 68, 426-35.
- PONIKOWSKI, P., VOORS, A. A., ANKER, S. D., BUENO, H., CLELAND, J. G. F., COATS, A. J. S., FALK, V., GONZALEZ-JUANATEY, J. R., HARJOLA, V. P., JANKOWSKA, E. A., JESSUP, M., LINDE, C., NIHOYANNOPOULOS, P., PARISSIS, J. T., PIESKE, B., RILEY, J. P., ROSANO, G. M. C., RUILOPE, L. M., RUSCHITZKA, F., RUTTEN, F. H., VAN DER MEER, P. & GROUP, E. S. C. S. D. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37, 2129-2200.
- RONCO, C., MCCULLOUGH, P., ANKER, S. D., ANAND, I., ASPROMONTE, N., BAGSHAW, S. M., BELLOMO, R., BERL, T., BOBEK, I., CRUZ, D. N., DALIENTO, L., DAVENPORT, A., HAPIO, M., HILLEGE, H., HOUSE, A. A., KATZ, N., MAISEL, A., MANKAD, S., ZANCO, P., MEBAZAA, A., PALAZZUOLI, A., RONCO, F., SHAW, A., SHEINFELD, G., SONI, S., VESCOVO, G., ZAMPERETTI, N. & PONIKOWSKI, P. 2010. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*, 31, 703-11.
- SANTAGUIDA, P. L., DON-WAUCHOPE, A. C., OREMUS, M., MCKELVIE, R., ALI, U., HILL, S. A., BALION, C., BOOTH, R. A., BROWN, J. A., BUSTAMAM, A., SOHEL, N. & RAINA, P. 2014. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*, 19, 453-70.
- SAVARESE, G. & LUND, L. H. 2017. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*, 3, 7-11.
- SHIRAKABE, A., HATA, N., KOBAYASHI, N., OKAZAKI, H., MATSUSHITA, M., SHIBATA, Y., NISHIGOORI, S., UCHIYAMA, S., ASAI, K. & SHIMIZU, W. 2018. Worsening renal function definition is insufficient for evaluating acute renal failure in acute heart failure. *ESC Heart Fail*, 5, 322-331.
- STEVENSON, L. W., PAGANI, F. D., YOUNG, J. B., JESSUP, M., MILLER, L., KORMOS, R. L., NAFTEL, D. C., ULISNEY, K., DESVIGNE-NICKENS, P. & KIRKLIN, J. K. 2009. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*, 28, 535-41.
- TESTANI, J. M., BRISCO, M. A., CHEN, J., MCCAULEY, B. D., PARIKH, C. R. & TANG, W. H. 2013. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol*, 62, 516-24.

- VAN DER MEER, P., POSTMUS, D., PONIKOWSKI, P., CLELAND, J. G., O'CONNOR, C. M., COTTER, G., METRA, M., DAVISON, B. A., GIVERTZ, M. M., MANSOOR, G. A., TEERLINK, J. R., MASSIE, B. M., HILLEGE, H. L. & VOORS, A. A. 2013. The predictive value of short-term changes in hemoglobin concentration in patients presenting with acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 61, 1973-81.
- VAN KIMMENADE, R. R., JANUZZI, J. L., JR., BAGGISH, A. L., LAINCHBURY, J. G., BAYES-GENIS, A., RICHARDS, A. M. & PINTO, Y. M. 2006. Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol*, 48, 1621-7.
- VERBRUGGE, F. H. 2020. Navigating the risks in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 9, 372-374.
- VIRANI, S. S., ALONSO, A., APARICIO, H. J., BENJAMIN, E. J., BITTENCOURT, M. S., CALLAWAY, C. W., CARSON, A. P., CHAMBERLAIN, A. M., CHENG, S., DELLING, F. N., ELKIND, M. S. V., EVENSON, K. R., FERGUSON, J. F., GUPTA, D. K., KHAN, S. S., KISSELA, B. M., KNUTSON, K. L., LEE, C. D., LEWIS, T. T., LIU, J., LOOP, M. S., LUTSEY, P. L., MA, J., MACKAY, J., MARTIN, S. S., MATCHAR, D. B., MUSSOLINO, M. E., NAVANEETHAN, S. D., PERAK, A. M., ROTH, G. A., SAMAD, Z., SATOU, G. M., SCHROEDER, E. B., SHAH, S. H., SHAY, C. M., STOKES, A., VANWAGNER, L. B., WANG, N. Y., TSAO, C. W., AMERICAN HEART ASSOCIATION COUNCIL ON, E., PREVENTION STATISTICS, C. & STROKE STATISTICS, S. 2021. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 143, e254-e743.
- WAIKAR, S. S. & BONVENTRE, J. V. 2009. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 20, 672-9.
- WHITE, P. D. & MYERS, M. M. 1921. The classification of cardiac diagnosis. *JAMA*, 77, 1414-1415.

9 Danksagung

Ich möchte meinen aufrichtige Dank gegenüber allen zum Ausdruck bringen, die mich während meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst danke ich meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. Dr. med. Benedikt Schrage.

Er hat mit seiner Erfahrung und vielen Ratschlägen auch schon bei der Studienarbeit mir stets zur Seite gestanden und mich während des gesamten Prozesses begleitet.

Des weiteren möchte ich mich bei meinen Kollegen und Kommilitonen, insbesondere bei Maximilian Scholl bedanken. Zum einem für die gemeinsame Zeit in der Notaufnahme.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an meine Familie und Partner Hayo Funk für ihre jahrelange Unterstützung und vor allem Geduld während der Zeit.

10 Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: