

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Kardiologie

Klinikdirektoren:

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

Verwendung des quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) Scores zur Risikostratifizierung auf einer Heart Failure Unit

Dissertation

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

vorgelegt von:

Jonas Frederik Haumann
aus Soest

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.08.2021**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Bernd Christopher Saugel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Christoph Sinning

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Definition der Herzinsuffizienz.....	1
1.1.1	Epidemiologie und Ökonomie.....	1
1.1.2	Ätiologie, Pathophysiologie und Risikofaktoren	2
1.1.3	Klinik.....	4
1.1.4	Klassifikation.....	5
1.1.5	Diagnostik.....	8
1.1.6	Therapie	9
1.1.7	Prognose.....	12
1.2	Herzinsuffizienz-Netzwerke und Herzinsuffizienz-Einheiten	13
1.2.1	Geschichte und Konzept.....	13
1.2.2	Überregionales HFU-Zentrum am Universitären Herzzentrum Hamburg	15
1.3	Organdysfunktion und Risikostratifizierung von kritisch kranken Patienten und Patientinnen.....	15
1.3.1	Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score	16
1.3.2	Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) Score.....	17
1.3.3	Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) Kriterien.....	17
2	ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	19
3	MATERIAL UND METHODEN	20
3.1	Studienkonzept	20
3.1.1	Studiendesign.....	20
3.1.2	Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.1.3	Endpunkte und Follow-up.....	21
3.2	Biometrie.....	21
3.2.1	Datensammlung bei Aufnahme und während des HFU Aufenthalts.....	21
3.2.2	Datensammlung des Follow-up.....	22
3.2.3	Definitionen und Modelle zur Risikostratifizierung	23
3.3	Statistische Analyse.....	26
4	ERGEBNISSE.....	27
4.1	Patientencharakteristika	28
4.1.1	Demographische Daten.....	28
4.1.2	Aufnahmegründe, Komorbiditäten und Risikofaktoren.....	28
4.1.3	Klinische Präsentation bei Aufnahme	30
4.1.4	Therapie und klinischer Zustand während des HFU Aufenthalts.....	33

4.1.5	Endpunkte und klinische Aspekte im Follow-up	35
4.2	Patientenverteilung in den Modellen zur Risikostratifizierung	37
4.2.1	qSOFA Score	38
4.2.2	SOFA Score	39
4.2.3	SIRS Kriterien	40
4.3	Risikostratifizierung.....	41
4.3.1	Risikostratifizierung anhand des qSOFA Scores	41
4.3.2	qSOFA Grenzwert	45
4.3.3	Vergleich der Risikostratifizierung des qSOFA mit SOFA und SIRS.....	47
5	DISKUSSION	51
5.1	Diskussion der Studienkohorte	52
5.1.1	Demografie und Morbidität des Patientenkollektivs	52
5.1.2	Klinischer Zustand des Patientenkollektivs	53
5.1.3	Outcome des Patientenkollektivs	55
5.2	Diskussion der Risikostratifizierung bei Herzinsuffizienz	57
5.2.1	Herzinsuffizienz-spezifische Modelle zur Risikostratifizierung	57
5.2.2	Vergleich des qSOFA Score mit Herzinsuffizienz-spezifischen Modellen zur Risikostratifizierung.....	59
5.3	Diskussion der Risikostratifizierung anhand des qSOFA Scores.....	61
5.4	Diskussion des qSOFA Grenzwertes	63
5.5	Diskussion des Vergleichs von qSOFA, SOFA und SIRS.....	63
5.6	Limitationen	65
5.7	Ausblick	66
6	ZUSAMMENFASSUNG	69
7	ABSTRACT	70
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	71
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	74
10	TABELLENVERZEICHNIS	75
11	LITERATURVERZEICHNIS.....	76
12	ANHANG	91
13	DANKSAGUNG	92
14	LEBENS LAUF	93
15	PUBLIKATIONS LISTE.....	94
16	EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG	95

1 EINLEITUNG

1.1 Definition der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz (HI) beschreibt ein Symptomkomplex aufgrund einer strukturellen oder funktionalen Veränderung des Herzens, die sich durch geringen kardialen Auswurf und/oder durch erhöhten intrakardialen Druck manifestiert. Sie stellt deshalb keine klar ätiologisch abgrenzbare Erkrankung, sondern viel mehr ein klinisches Syndrom dar, dem unterschiedliche Erkrankungen zugrunde liegen und bei der das Herz nicht in der Lage ist das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen aufzubringen (Ponikowski et al., 2016). Typische Symptome und klinische Zeichen des Syndroms HI sind Luftnot, Müdigkeit, periphere oder pulmonale Ödeme und eine verringerte körperliche Belastbarkeit (Yancy et al., 2013). In den folgenden Abschnitten, sollen deshalb die übergeordneten Aspekte dieses Krankheitsbildes geschildert werden.

1.1.1 Epidemiologie und Ökonomie

Die HI ist eine der häufigsten Krankheiten mit einer Prävalenz von 1-2 % der Erwachsenen in entwickelten Ländern und mit geschätzt 37,7 Millionen erkrankten PatientInnen weltweit hat sie eine große Bedeutung in der klinischen Medizin und stellt eine hohe volkswirtschaftliche Belastung dar (Bui et al., 2011; Ponikowski et al., 2014; Vos et al., 2012). Spätestens seit den 1990er Jahren verweisen Wissenschaftler auf die globale Ausbreitung der Erkrankung mit steigenden epidemiologischen Werten in allen Teilen der Erde (Braunwald, 1997; Cook et al., 2014; Ziaeeian & Fonarow, 2016). Da die HI großteilig ältere PatientInnen betrifft – 80 % der herzinsuffizienten PatientInnen sind über 65 Jahre alt –, wird insbesondere in den industrialisierten Ländern ein rasanter Anstieg an PatientInnen verzeichnet und prognostiziert (Bui et al., 2011; Roger, 2013). Außerdem hat sich in den letzten Jahrzehnten die Therapie sowohl der HI selbst, als auch von Erkrankungen verbessert, welche eine HI auslösen können. Beides führt zu gestiegenen Überlebensraten, aber dadurch auch zu höherer HI-Prävalenz (Levy et al., 2002). So überleben immer mehr PatientInnen beispielsweise einen Herzinfarkt oder profitieren von einer Klappenrekonstruktion, im Umkehrschluss gibt es aber auch immer mehr PatientInnen, die wegen ihres Grundleidens eine HI entwickeln. Im Zuge des demografischen Wandels in den westlichen Gesellschaften mit ihrer alternden Bevölkerung und des medizinischen Fortschritts wird sich die Bedeutung der HI in der öffentlichen Gesundheit deshalb zunehmend ausweiten.

Während 2012 in den USA etwa 5,8 Millionen Menschen an einer HI erkrankt waren, schätzt die *American Heart Association* (AHA) in ihrem *Heart disease and stroke statistics* Bericht

von 2018 bereits 6,5 Millionen und prognostiziert für 2030 8,5 Millionen PatientInnen in den USA (Benjamin et al., 2018; Roger et al., 2012; Roger, 2013).

In Deutschland wurde 2017 auf Grundlage von Daten aus gesetzlichen Krankenkassen eine Studien-Prävalenz von 3,96 %, sowie eine Inzidenz von 655/100.000 Personen ermittelt, was 524.000 neue HI-PatientInnen pro Jahr in Deutschland entspräche (Störk et al., 2017). Sie ist hier der häufigste Grund für Krankenhausaufnahmen, -sterbefälle, sowie der zweit häufigste Grund für Krankenhaustage. Im Jahr 2013 entfielen so 2,1 % aller Krankenhausaufnahmen (absolut 396.380), 8,8 % aller -sterbefälle (absolut 36.717) und 2,9% aller -tage auf die HI (absolut ca. 4,2 Millionen). (Christ et al., 2016) Dies schlägt sich auch auf das gesundheitsökonomische Gewicht der HI nieder, so werden in Europa und Nordamerika zwischen 1 % und 2 % der nationalen Gesundheitsbudgets für HI-assoziierte Kosten aufgewendet (Lesyuk et al., 2018). In 2006 lagen in Deutschland die direkten Kosten für die HI bei ca. 2,9 Milliarden Euro und somit ebenfalls bei ca. 1 % des deutschen Gesundheitsbudgets. Die Zahl würde sich noch weiter erhöhen, wenn indirekte Kosten in die Rechnung mit einfließen würden, wie Produktivitätsverluste aufgrund von Frühberentung und Krankheitstagen. (T. Neumann et al., 2009)

1.1.2 Ätiologie, Pathophysiologie und Risikofaktoren

Dem klinischen Syndrom HI lässt sich grundsätzlich keine klar abgrenzbare Ätiologie zuschreiben. So kann eine breite Spanne aus abnormalen kardialen Zuständen, systemischen und erblichen Krankheiten zur Entwicklung einer HI beitragen (Ziaeiian & Fonarow, 2016). Im Einzelfall lässt sich also nicht immer eine klare Erkrankungsursache finden, sondern es kommt oft zur Überlappung zwischen ätiologischen Gruppen.

In der aktuellen Leitlinie zur HI von der *European Society of Cardiology* (ESC) wurde auch deshalb versucht drei potentielle ätiologische Gruppen zu bilden, die sich wiederum in mehrere Untergruppen aufteilen und so das Verständnis der HI erleichtern sollen (Ponikowski et al., 2016). Im Wesentlichen werden Störungen des Myokards, Störungen, die zur abnormalen kardialen Füllung führen, und Arrhythmien unterschieden (vgl. Abbildung 1).

Die verschiedene Ätiologie führt stets zur strukturellen oder funktionalen Schädigung des Herzens mit zu geringem kardialen Auswurf für das vom Organismus geforderte Herzzeitvolumen. Vereinfacht kommt es über zwei pathophysiologische Konstellationen – der systolischen HI und der diastolischen HI – zu diesem geringen kardialen Auswurf. Je nachdem wo sich die funktionale Schädigung befindet, wird sie sich dann als Links-, Rechts- oder Globalherzinsuffizienz symptomatisch manifestieren (vgl. Abschnitt 1.1.3).

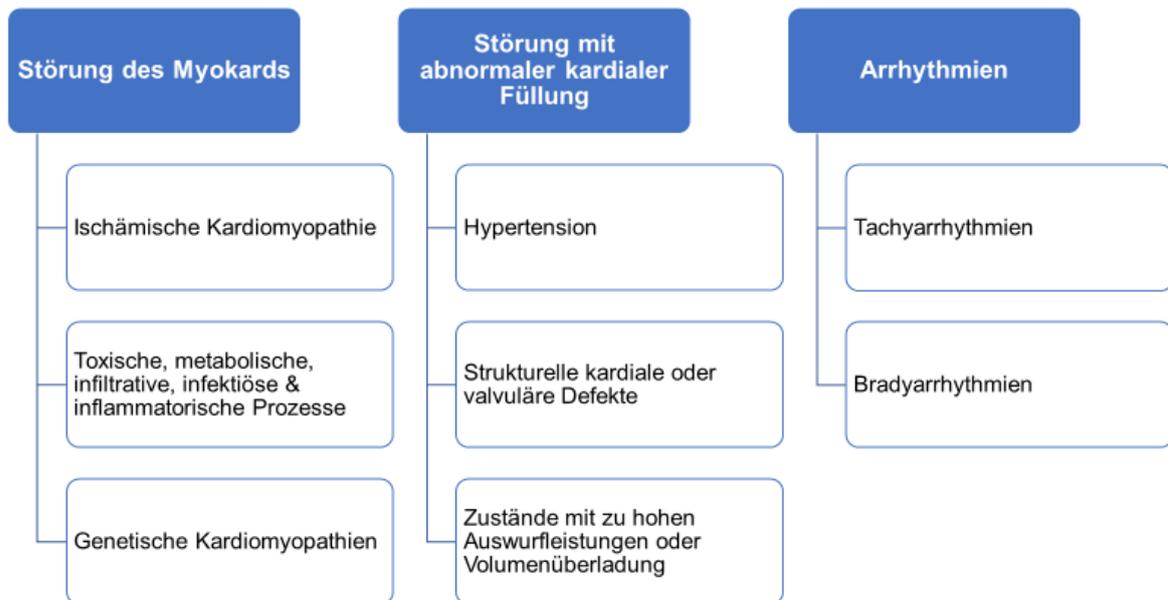


Abbildung 1. Ätiologische Gruppen der HI. Mod. nach (Ponikowski et al., 2016)

HI=Herzinsuffizienz, mod.=modifiziert

Zur Erklärung dieser pathophysiologischen Umstände, die zu geringem kardialen Auswurf führen, kann die funktionale Einteilung der HI anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) herangezogen werden. So wird die HI mit einer reduzierten LVEF < 40 % als *Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF)* (früher *systolische HI*) und die HI mit einer normalen LVEF > 50% als *Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF)* (früher *diastolische HI*) unterschieden. Während bei der HFrEF die kardiale Kontraktion in der Systole das Problem darstellt, ist bei der HFpEF die diastolische Füllung das Problem. Der Zwischenbereich mit einer LVEF zwischen 40 % und 50 % wurde durch die ESC Leitlinie als *Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (HFmrEF)* neu definiert (Ponikowski et al., 2016).

Bei der HFrEF ist die diastolische Füllung unbeeinträchtigt, jedoch kann in der Systole nicht genug kardialer Auswurf generiert werden – die LVEF ist also reduziert. Die Ursache ist hier häufig eine geringe Kontraktilität des Myokards. Die HFpEF hingegen beruht auf einer Veränderung der diastolischen Relaxation und Füllung des Herzens. Das führt konsekutiv zu vermindertem enddiastolischem Volumen und erhöhtem enddiastolischem Druck. Bei der HFpEF ist die systolische Funktion nicht beeinträchtigt, was sich in der erhaltenen LVEF zeigt. Jedoch kommt es durch die veränderte diastolische Füllung ebenfalls zu geringerem kardialen Auswurf (Pearse & Cowie, 2014).

Der zu geringe kardiale Auswurf für das geforderte Herzzeitvolumen setzt eine Reihe von Anpassungsmechanismen auf molekularer, zellulärer und physiologischer Ebene in Gang. So kommt es durch neurohumorale Aktivierung, wie durch das Renin-Angiotensin-

Aldosteron-System (RAAS) und durch das sympathiko-adrenerge System zur Steigerung der Herzfrequenz, zur Vasokonstriktion in den Gefäßen und zur Wasserretention in der Niere und somit zur Erhöhung der Vorlast. Durch den Frank-Starling Mechanismus wird folglich die Kontraktilität des Myokards erhöht. Kurzfristig können diese Mechanismen zwar den kardialen Auswurf aufrechterhalten, langfristig belasten sie jedoch das Herz weiter. Es kommt zum strukturellen Umbau, dem kardialen Remodelling auf molekularer und zellulärer Ebene. Schlussendlich folgt die Entstehung der HI mit der typischen Symptomatik und Progredienz (Kemp & Conte, 2012; McMurray, 2010; Sánchez-Marteles et al., 2016; Shah & Mann, 2011).

Es gibt eine Reihe an Risikofaktoren, welche die Entstehung der HI begünstigen. In epidemiologischen Studien wurden diese Risikofaktoren erfasst, sodass sie heute allgemein anerkannte Angriffspunkte einer präventiven Therapie sind. Deshalb ist es unverzichtbar ein Profil der Risikofaktoren des PatientInnen aufzustellen (BÄK et al., 2017; Ponikowski et al., 2016). Die wichtigsten umfassen die allgemeinen kardiologischen Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus (DM), Dyslipidämie, Rauchen und Adipositas. Als Risikofaktoren gelten aber auch eine genetische Prädisposition für Kardiomyopathien und kardiotoxische Medikamente, z.B. aus der Tumortherapie. (He et al., 2001; Ho et al., 1993; Kannan & Janardhanan, 2014; Khatibzadeh et al., 2013; Levy et al., 1996; Wilhelmsen et al., 2001)

1.1.3 Klinik

Die HI führt zu einer Reihe von Symptomen, die je nach Schweregrad und Art der Herzinsuffizienz unterschiedlich ausgeprägt sind. Bei der Linksherzinsuffizienz kommt es durch die verminderte Auswurfleistung des linken Herzens zur Minderperfusion im großen Kreislauf – dem Vorwärtsversagen. Diese Minderperfusion kann sich dann in einer Dysfunktion verschiedener Organe bemerkbar machen (vgl. Abschnitt 1.3) und beispielsweise zur körperlichen Leistungsminderung, zu zerebralen Funktionsstörungen wie Schwindel oder zur Minderung der Nierenfunktion führen. So nimmt etwa durch die Hypoperfusion der Niere auch der glomeruläre Filtrationsdruck ab, was zu verringerter Wasserausscheidung führt und letztlich in einer Volumenüberladung münden kann. Parallel zum Vorwärtsversagen oder spätestens bei starker Volumenüberladung kann auch ein Rückwärtsversagen des Herzens beobachtet werden. Dabei kommt es zum Volumenrückstau vor das Herz – im Falle der Linksherzinsuffizienz entsprechend in den kleinen Lungenkreislauf. Das kann sich in einem vergrößerten linken Atrium, einem Lungenödem und schließlich symptomatisch als Asthma cardiale oder Dyspnoe äußern.

Als Folge der Linksherzinsuffizienz, aber auch isoliert, kann eine Rechtsherzinsuffizienz entstehen. Hierbei können die typischen Zeichen und Symptome wie periphere Ödeme, Gewichtszunahme und sichtbarer Venenstau auftreten. Im akuten Geschehen und bei starker Ausprägung kann es auch bei der Rechtsherzinsuffizienz z.B. als Stauungsleber, -gastritis und -niere zu Organschäden kommen (BÄK et al., 2017; Herold, 2020; Ponikowski et al., 2016; Yancy et al., 2013).

1.1.4 Klassifikation

Die HI kann auf verschiedene Arten eingeteilt werden, hierbei haben sich in der Vergangenheit verschiedene Klassifikationen etabliert, die im Folgenden beschrieben werden.

1.1.4.1 Akute und Chronische Herzinsuffizienz

Die Einteilung der HI anhand ihres zeitlichen Verlaufs ist klinisch sehr relevant. Es wird zwischen *akuter Herzinsuffizienz* (AHI) und *chronischer Herzinsuffizienz* (CHI) unterschieden. Ein Patient, der bereits für einige Zeit eine HI hat, wird häufig als „chronisch herzinsuffizient“ eingestuft. CHI meint dabei oft einen stabilen, kompensierten Zustand, in dem die Symptome über mindestens einen Monat gleich bleiben und sich nicht verschlechtern (Ponikowski et al., 2016). Wenn sich eine CHI verschlechtert, nennt man das *Dekompensation*, weshalb dieser Zustand als *akut dekompensierte chronische HI* (ADCHI) bezeichnet wird und eine Art der AHI darstellt. Die AHI kann aber auch neu und deshalb als *de-novo HI* auftreten (Hummel et al., 2015; Kurmani & Squire, 2017; Ponikowski & Jankowska, 2015). Die AHI ist ein relevantes klinisches Ereignis, das in der Regel zur Hospitalisierung führt und mit schlechter Prognose einhergeht (vgl. Abschnitt 1.1.7).

1.1.4.2 NYHA- und AHA-Klassifikationen

Die Klassifikation der *New York Heart Association* (NYHA) ist die meist genutzte Methode, um eine HI zu kategorisieren (BÄK et al., 2017; Ponikowski et al., 2016). Sie wurde erstmalig 1928 veröffentlicht und mehrmals aktualisiert (Dolgin, 1994). Dabei werden PatientInnen in eine von vier Kategorien (NYHA I bis NYHA IV) nach dem Umfang ihrer Symptomatik bzw. Leistungsfähigkeit eingeteilt (vgl. Abbildung 2).

Die Kategorie NYHA I stellt eine noch asymptomatische Herzerkrankung dar. Erst in den Stufen NYHA II bis NYHA IV wird die typische HI-Symptomatik mit leichten, mittelschweren und schweren Einschränkungen aufgegriffen. Da die NYHA-Klassifikation zur Beschreibung von HI-PatientInnen in vielen Studien Anwendung findet und ein Zusammenhang zwischen NYHA Stadium und Mortalität besteht, wird die Bedeutung der Klassifikation auch in der Zukunft ungebrochen bleiben (BÄK et al., 2017; Hunt et al., 2009;

MADSEN et al., 1994). Da die NYHA-Klassifikation allerdings rein symptomorientiert arbeitet, hat sie Schwächen in der Darstellung der Progredienz der HI. Die Leistungsfähigkeit neigt zwar dazu im Laufe der Erkrankung abzunehmen, aber PatientInnen können im Rahmen einer Dekompensation oder Therapieanpassung zwischen den NYHA-Stadien wechseln. Die NYHA-Stadien fluktuieren individuell und zeitlich also sehr stark, korrelieren aber deshalb mit der aktuellen und subjektiven Beeinträchtigung durch die Erkrankung (Hunt et al., 2009).

Das *American College of Cardiology* (ACC) und die *AHA* veröffentlichte deshalb im Jahr 2001 ein Model zur Darstellung der zeitlichen Progression der HI. In der ACC/AHA-Klassifikation gibt es ebenfalls vier Gruppen (Stadium A bis D). PatientInnen sollten im Rahmen der Progredienz der HI bei dieser Einteilung lediglich in eine höhere Stufe rutschen, nicht jedoch in eine niedrigere, wie bei der NYHA-Klassifikation (vgl. Abbildung 2). Zusätzlich sollte sich aus den vier Stadien eine Therapieempfehlung ableiten lassen können. So soll in Stadium A das Therapieziel die Behandlung von Risikofaktoren sein, Stadium B zielt auf die Behandlung der strukturellen Herzkrankheit und in Stadium C und D sollen Morbidität und Mortalität reduziert werden (Hunt et al., 2009; Yancy et al., 2013).

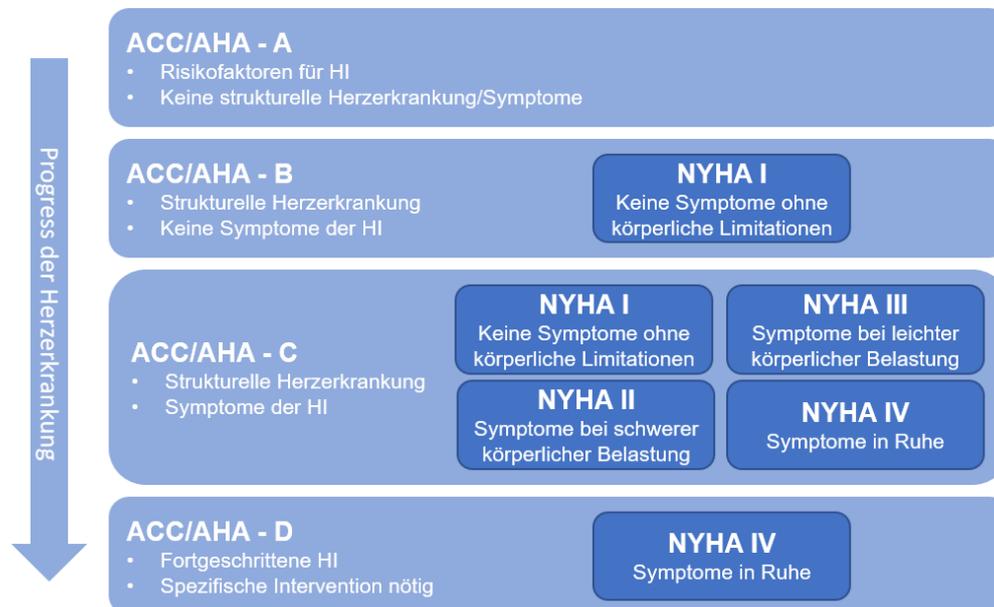


Abbildung 2. ACC/AHA und NYHA Stadien der HI. Mod. nach (Yancy et al., 2013)

ACC American College of Cardiology, AHA=American Heart Association, NYHA=New York Heart Association, HI=Herzinsuffizienz, HI=Herzinsuffizienz, mod.=modifiziert.

Eine Besonderheit der ACC/AHA-Klassifikation ist, dass sie bewusst mit dem Stadium A PatientInnen in die Klassifikation einschließt, welche lediglich durch ihre medizinische Vorgeschichte und Komorbiditäten ein erhöhtes Risiko für eine HI haben. An dieser Stelle ist wichtig zu erwähnen, dass die NYHA- und ACC/AHA-Klassifikationen sich komplementär ergänzen können und nicht in gegenseitiger Konkurrenz stehen (BÄK et al., 2017).

1.1.4.3 NOHRIA-Klassifikation

Grundlage für die NORHIA-Klassifikation der AHI ist die 1977 veröffentlichte Forrester Klassifikation zur Risikostratifizierung von PatientInnen nach einem Myokardinfarkt (MI) (Forrester et al., 1976; Forrester et al., 1977). Die Forrester-Klassifikation beruht auf der Beobachtung verschiedener hämodynamischer Zustände bei post-Myokardinfarkt-PatientInnen. Forrester et al. haben so vier hämodynamische Profile (Profil A, B, C und L) entwickelt, welche Nohria et al. 2003 auf das Patientenkollektiv der AHI anwendeten (Nohria et al., 2003). Die bettseitig erhobenen NOHRIA Profile betrachten dabei die An- oder Abwesenheit von Kongestion und Hypoperfusion. Die Forrester Klassifikation im Gegensatz dazu verwendet invasive Messmethoden, welche nicht in jeder klinischen Situation und teilweise nur unter großem Aufwand durchführbar sind.

Kongestion meint die Volumenüberladung oder -stauung des Organismus. Sie ist bei der NOHRIA-Klassifikation als anwesend definiert, wenn anamnestisch kürzlich Orthopnoe aufgetreten ist oder in der körperlichen Untersuchung ein Jugularvenenstau, ein hepatojugulärer Reflux, periphere Ödeme, Aszites oder pulmonale Ödeme in Form von Rasselgeräuschen oder eines nach links verlagerten Pulmonalklappentons erhoben werden können. Hypoperfusion hingegen meint die verminderte Durchblutung der Peripherie und wird definiert bei Anwesenheit von kalten Extremitäten, einer kleinen Pulsamplitude oder einem Pulsus alternans, sowie einer symptomatischen Hypotonie, einer Oligurie oder eines eingeschränkten Erinnerungsvermögen (Stevenson, 2005; Thomas & Nohria, 2012).

PatientInnen des NOHRIA Profils A können subsummiert werden als *dry and warm* („trocken und warm“), Profil B PatientInnen als *wet and warm* („feucht und warm“). Das Profil C beschreibt sich als *wet and cold* („feucht und kalt“) das Profil L als *dry and cold* („trocken und kalt“). So ergeben sich die in Abbildung 3 dargestellten vier Quadranten.

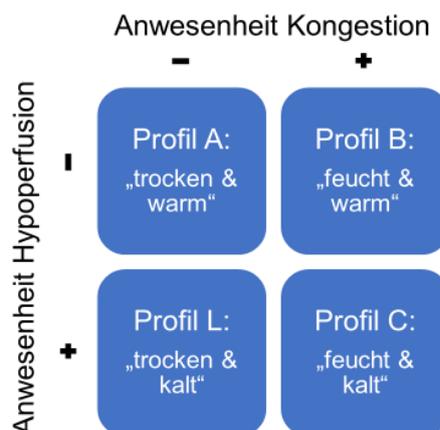


Abbildung 3. NOHRIA-Klassifikation. Mod. nach (Nohria et al., 2003)

mod.=modifiziert

Die Einteilung in die hämodynamischen Profile hat eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich Tod oder der Notwendigkeit einer Herztransplantation (HTX). So haben PatientInnen mit dem Profil C eine höhere 1-Jahres-Mortalitätsrate als PatientInnen aus dem Profil B, welche wiederum eine höher Mortalitätsrate als PatientInnen des Profils A haben (Nohria et al., 2003).

Die NOHRIA Klassifikation kann neben ihrer prognostischen Aussagekraft auch eine Hilfestellung bei der Festlegung eines Therapieregimes der AHF bieten. Der gut kompensierte Patient im Profil A „*trocken und warm*“ bedarf unter Umständen keiner Therapie, wohingegen beim Profil B „*feucht und warm*“ die diuretische Therapie an erster Stelle steht, um die Stauung und Volumenüberladung zu beheben. Beim Profil C „*feucht und kalt*“ hingegen sollte z.B. mit Inotropika zunächst die periphere Hypoperfusion behoben werden, bevor die Kongestionsbehandlung durch Diurese begonnen werden sollte. Für PatientInnen des seltenen Profils L „*trocken und kalt*“ kann ebenfalls, ggf. nach Volumensubstitution die vasoaktive Therapie Sinn machen. Je nach Ätiologie profitieren sie aber auch von interventionellen oder kardiochirurgischen Eingriffen zur mechanischen Kreislaufunterstützung (Ponikowski et al., 2016; Thomas & Nohria, 2012).

1.1.5 Diagnostik

Die HF geht mit unspezifischen Symptomen und klinischen Zeichen einher, weshalb ein diagnostisches Prozedere zur Diagnosesicherung durchlaufen werden muss. Die jüngste ESC Leitlinie zur HF unterscheidet dabei das Prozedere bei einer CHF von einer AHF. Die Diagnostik der CHF ist im Regelfall nicht besonders zeitkritisch. Bei der AHF hingegen muss zunächst die akute Gefährdung – z.B. ein kardiogener Schock, respiratorische Insuffizienz, behandelbare Ursachen für die AHF wie beispielsweise ein MI – zügig diagnostiziert und therapiert werden. Erst anschließend erfolgt die detaillierte diagnostische Aufarbeitung der Erkrankung. (Ponikowski et al., 2016)

Zu den diagnostischen Maßnahmen gehören immer eine Anamnese, insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Vorerkrankungen, Risikofaktoren und typischen Symptomen der HF, daran schließt sich die obligatorische körperliche Untersuchung an. Zu den Basisuntersuchungen gehören ein Echokardiogramm (EKG), eine Echokardiografie, laborchemische Analysen mit spezifischen Biomarkern. Andere Methoden, wie ein Kardio-MRT, -CT, eine Koronarangiografie oder Myokardbiopsie spielen dagegen nur bei bestimmten Fragestellungen eine Rolle. (Ponikowski et al., 2016)

Die Echokardiographie ist zur Diagnosestellung die gängigste und nützlichste Methode (Ponikowski et al., 2016). Als nicht-invasive Methode reicht i.d.R. zur Routinediagnostik die

transthorakale Echokardiographie (TTE) aus. Hiermit kann der Untersucher sich in Echtzeit ein Bild von Anatomie und Physiologie des Herzens machen. Die Bewertung von Ventrikelvolumina, Herzwanddicke, Ventrikel- und Klappenfunktion in Systole und Diastole, sowie die Berechnung der LVEF können wichtige Erkenntnisse hinsichtlich Diagnose, Ätiologie und Therapiemöglichkeiten geben (Caballero et al., 2015; Gimelli et al., 2014; Kirkpatrick et al., 2007; Marwick et al., 2010; Paulus et al., 2007).

Zwei prozessierte Untereinheiten des *pro Brain-Natriuretic-Peptides* (proBNP) sind etablierte Biomarker in der HI-Diagnostik. ProBNP wird von Kardiomyozyten vor allem bei myokardialer Dehnung, also bei Volumenbelastung des Herzens, ausgeschüttet und darauf zu seinen zwei Untereinheiten prozessiert. Diese sind das *amino-terminale proBNP* (NT-proBNP) und das BNP selbst, welche zuverlässig im Blutplasma gemessen werden können (Yancy et al., 2013). BNP wirkt vasodilatatorisch und senkt deshalb Vor- und Nachlast des Herzens und zudem fördert es die Natrium- und Wasserausscheidung in der Niere (Yasue et al., 1994). Die proBNP Ausschüttung korreliert gut mit der Volumenüberladung, sodass erhöhte Plasmakonzentrationen von NT-proBNP und BNP bei HI charakteristisch sind (Díez, 2017; Paul & Harshaw-Ellis, 2019). Neben der diagnostischen Wertigkeit können BNP und NT-proBNP auch zur Schweregrad- und Prognoseabschätzung herangezogen werden. So sind höhere Plasmakonzentrationen mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Salah et al., 2014). Weiteren Biomarkern, wie den Troponinen, wurde ebenfalls eine Bedeutung für der HI zugeschrieben. Diese können bei der HI erhöht sein und tragen ebenfalls prognostische Aussagkraft (Januzzi et al., 2012).

1.1.6 Therapie

Die Therapie der HI beruht auf verschiedenen Therapieprinzipien. Sie unterscheidet sich je nach Schweregrad und Ätiologie in ihrer Intensität und Ausprägung. So muss bei einer AHI oder terminalen HI oft wesentlich intensiver als in Anfangsstadien einer CHI therapiert werden. Da die verschiedenen Stadien und Schweregrade im Rahmen von De-/Kompensation und im Rahmen des Krankheitsprogresses jedoch oft durchlaufen werden, muss die Therapie der HI dennoch immer als Ganzes gedacht werden. Neben der Senkung der Mortalität und Hospitalisierungsraten sind auch die Verbesserung der Lebensqualität und Belastungstoleranz, sowie die Verlangsamung der Progredienz und günstige Beeinflussung von Komorbiditäten Therapieziele.

In der nationalen Versorgungsleitlinie der BÄK zur HI werden fünf Therapiesäulen zur Erreichung dieser Ziele beschrieben (BÄK et al., 2017). Die fünf Säulen sind (a) die *Therapie der relevanten Prognosefaktoren*; (b) die *kausale Therapie*, falls möglich; (c) die *konservative-nicht medikamentöse Therapie*; (d) die *medikamentöse Therapie*; sowie (e)

die *invasive Therapie*, falls nötig (vgl. Abbildung 4). Diese werden zwar nicht explizit in gleicher Ordnung in der ESC Leitlinie erwähnt, jedoch hilft die Einteilung dem Verständnis und der Übersicht.



Abbildung 4. Therapiesäulen der HI. Mod. nach (BÄK et al., 2017)

HI=Herzinsuffizienz, mod.=modifiziert

1.1.6.1 Therapie der relevanten Prognosefaktoren, kausale Therapie und konservative, nicht-medikamentöse Therapie

Wie in Abschnitt 1.1.2 beschrieben, ist die Identifizierung von Risikofaktoren, die zur Entstehung oder Progression der HI beitragen, ein essenzieller Schritt in der Diagnostik und auch ein erster Schritt in der Therapie bzw. Prävention der HI. Die adäquate und konsequente Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren kann die Entstehung einer HI verhindern bzw. die Progression verlangsamen. (Ponikowski et al., 2016)

Zudem kann die HI auf dem Boden unterschiedlicher Ätiologie entstehen, welche unter Umständen behandelbar ist (vgl. Abschnitt 1.1.2), was somit einer kausalen Therapie entspräche (Brenner et al., 2009). Die Suche nach der Ätiologie steht also am Beginn der kausalen Therapie. So kann bei einer KHK eine Revaskularisation Sinn machen, um weiteren Myokardschaden und damit die HI-Progression abzuwehren (F.-J. Neumann et al., 2019). Bei kongenitalen bzw. erworbenen Herzvitien hingegen kann eine interventionelle oder operative Therapie indiziert sein (Baumgartner et al., 2017).

Die konservative, nicht-medikamentöse Therapie der HI meint Änderungen und Anpassungen des Lebensstils der PatientInnen. Ein Aspekt sind beispielsweise Empfehlungen zu Ernährung, Nikotin- und Alkoholkonsum. Außerdem wird von der ESC für kompensierte herzinsuffiziente PatientInnen körperliche Aktivität im Sinne von leichtem bis moderatem Ausdauersport empfohlen (Ponikowski et al., 2016).

1.1.6.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der HI ist komplex und hat verschiedene Anforderungen. Sie soll sowohl den akuten klinischen Zustand und die funktionale Kapazität der PatientInnen verbessern, aber auch Effekte auf die Lebensqualität und harte Endpunkte, wie Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten haben (Ponikowski et al., 2016).

Als prognoseverbessernde Medikamente werden allgemein *Angiotensin-Converting-Enzym* (ACE)-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit *Angiotensin-II-Typ1* (AT₁)-Antagonist, β -Blocker und Aldosteron-Rezeptorblocker angesehen. Sie werden bei fehlenden Kontraindikationen und individueller Verträglichkeit grundsätzlich empfohlen (Pitt et al., 1999; Ponikowski et al., 2016; The CONSENSUS Trial Study Group, 1987; Zannad et al., 2011). Zudem erzielten in den letzten Jahren *Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren* (ARNI) und *Sodium-dependent-glucose-cotransporter-2* (SGLT2)-Hemmer hinsichtlich der Reduktion von Sterblichkeit und Hospitalisierungsraten gute Studienergebnisse (McMurray et al., 2014; McMurray et al., 2019). Herzglykoside haben zwar ein Stück weit ihre Bedeutung in der HI Therapie verloren, jedoch wurde 1997 bei HI-PatientInnen im Sinusrhythmus eine Reduktion der Hospitalisierungsrate beobachtet (Digitalis Investigation Group, 1997).

Symptomverbessernde Medikamente, insbesondere bei PatientInnen mit Zeichen oder Symptomen einer Kongestion, sind Diuretika. Ein krankheitsmodifizierender Effekt konnte den Diuretika allerdings nicht nachgewiesen werden. Gerade bei der AHI, aber teilweise auch bei der CHI, sind sie jedoch aufgrund der Symptomkontrolle aus der Therapie nicht wegzudenken (Ponikowski et al., 2016).

Bei der schweren AHI, z.B. bei PatientInnen im NOHRIA Profil C oder L (vgl. Abschnitt 1.1.4.3), können noch weitere Substanzklassen hinzugezogen werden. Vasoaktive Medikamente, wie Vasodilatoren oder -pressoren, sowie Inotropika können hier zum Einsatz kommen, um besonders kritische Zustände zu behandeln. Die Evidenzlage der Inotropikabehandlung ist jedoch gering, ihr Einsatz potentiell gefährdend und sollte daher nur nach sorgfältiger Abwägung initiiert werden (Ponikowski et al., 2016).

1.1.6.3 Invasive/chirurgische Therapie

In der HI-Therapie kann auch der Einsatz von invasiven/chirurgischen Behandlungsmethoden sinnvoll sein. Insbesondere die Schrittmachertherapie oder Systeme zur mechanischen Kreislaufunterstützung oder die HTX kommen hier zum Einsatz.

Bei der HI kommt es gehäuft zu Herzrhythmusstörungen (HRST). Zum individuellen Schutz vor malignen HRST und plötzlichem Herztod können unter bestimmten Voraussetzungen implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) als Sekundär- bzw. Primärprävention eine geeignete Maßnahme darstellen. (Bardy et al., 2005; Connolly et al., 2000; Moss et al., 2002; Ponikowski et al., 2016) Bei Überleitungsstörungen in Form eines Schenkelblocks (mit einer QRS-Breite > 130 ms) hingegen kann die Dyssynchronie der beiden Ventrikel und die daraus folgende verringerte Pumpleistung mit einer kardialen

Resynchronisationstherapie (CRT) behandelt werden. In solchen Fällen kann die CRT Mortalität, Morbidität und Symptomlast senken. (Cleland et al., 2013; Sohaib et al., 2015)

Kommt es trotz optimaler medikamentöser und Device-Therapie zu einer weiteren Verschlechterung der Erkrankung und Symptomlast, können eine mechanische Kreislaufunterstützung oder eine HTX als Therapieoptionen in Betracht kommen (Ponikowski et al., 2016). Die HTX wird als Goldstandard in der Therapie der terminalen HI verstanden, da sie Überlebensraten, die Belastungstoleranz und Lebensqualität erhöht (Toyoda et al., 2013). Wichtig ist jedoch eine gute Patientenallokation, da es einen erheblichen Organengpass gibt. So sind in Deutschland 2019 lediglich 324 Spenderorgane zur HTX angeboten worden (Eurotransplant International Foundation, 2020). Als Alternative zur HTX dienen ventrikuläre Unterstützungssysteme (VAD) mittlerweile ebenfalls als endgültige Therapie der terminalen HI (Gustafsson & Rogers, 2017). VADs erzeugen einen in der Regel konstanten Blutfluss, um die Organperfusion aufrechtzuerhalten. Sie werden zur Zeitüberbrückung bis zur Herztransplantation (bridge to transplantation), als endgültige Therapie (destination therapy) oder aber auch sehr selten als Überbrückung bis zur Erholung des Herzens (bridge to recovery) eingesetzt (Trivedi et al., 2014). Trotz technischer Fortschritte gibt es bei VADs aber auch Komplikationen, in Form von Infektionen, Blutungen oder thromboembolischen Ereignissen. (Kirklin et al., 2017)

1.1.7 Prognose

Die Prognose der HI ist trotz Fortschritten in der Therapie weiterhin schlecht und so liegt die HI in den Mortalitätsstatistiken nach wie vor weit vorne. In Deutschland machte die Herzinsuffizienz (ICD-10 Position I50) mit 37.709 (3,9 %) Sterbefällen im Jahr 2018 die fünft häufigste Todesursache in der Todesursachenstatistik des *statistischen Bundesamtes* aus (Statistisches Bundesamt, 2020).

Es zeigt sich, dass trotz leichter Outcomeverbesserung in den letzten Jahren die AHI mit der anschließenden poststationären Phase einen besonders anfälligen Zeitraum hinsichtlich Mortalität und Rehospitalisierung aufweist (Buddeke et al., 2020; Greene et al., 2015). So liegt die 1-Jahresmortalität der AHI je nach Studie zwischen 10 % und 30 %, die Rehospitalisierungsrate 60 bis 90 Tage nach Entlassung bei ca. 30 % (Arrigo et al., 2020). In einer US-amerikanischen Studie von Owan et al. aus dem *New England Journal of Medicine* wurden von 1987 bis 2001 über 15 Jahre 4.594 hospitalisierte HI PatientInnen mit einer dekompensierten HI hinsichtlich Mortalität nachverfolgt. In den Kaplan-Meier-Überlebenskurven (vgl. Abbildung 5) ist dabei eindeutig die hohe Mortalität der AHI im ersten Jahr, aber auch über den Zeitverlauf von fünf Jahren zu erkennen (Owan et al., 2006).

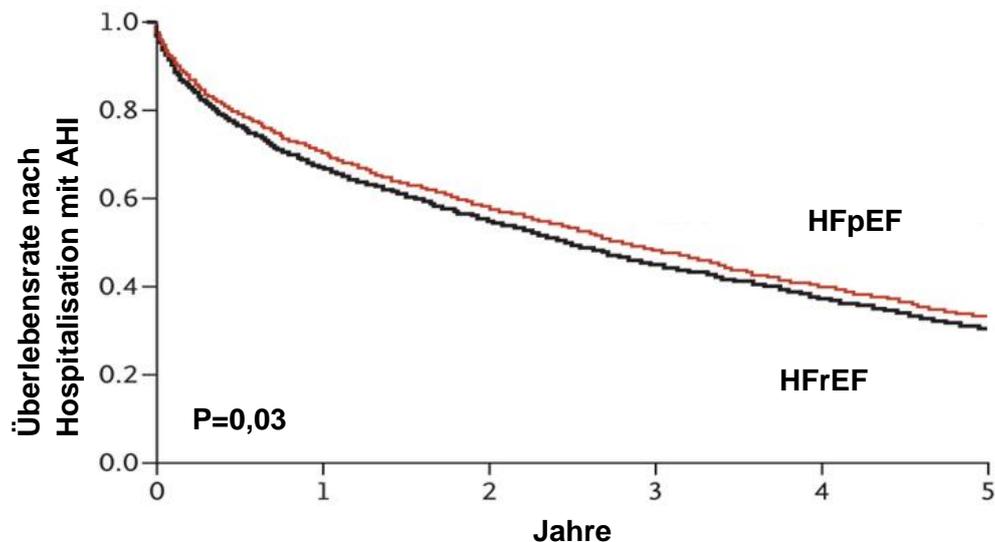


Abbildung 5. Kaplan-Meier-Überlebenskurven der AHI. Mod. nach (Owan et al., 2006)

AHI=Akute Herzinsuffizienz, HFpEF=Herzinsuffizienz mit persistierender Ejektionsfraktion, HFrEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, mod.=modifiziert.

Bei der CHI ist das Outcome zwar ebenfalls grundsätzlich als schlecht zu bewerten, im Gegensatz zur AHI verbesserten sich allerdings die Überlebensraten für diese PatientInnen bereits in den letzten Jahrzehnten deutlich und sind somit auch heute niedriger (Jhund et al., 2009; Jones et al., 2019). So wurde in der ESC-HF Pilot Studie aus 2013 beispielsweise für die AHI eine 1-Jahres Mortalitätsrate von 17,4 % und für die chronische HI von 7,2 % und eine Re-Hospitalisierungsrate nach einem Jahr von 43,9 % für die akute, respektive 31,9 % für die chronische HI ermittelt (Maggioni et al., 2013).

Um diese schlechte Prognose der PatientInnen mit einer HI nachhaltig zu verbessern, wird immer wieder die Forderung nach strukturierten Behandlungsprogrammen laut. Als Vergleichsmodell wird beispielsweise die Einführung der Chest-Pain-Units (CPU) zur Behandlung von PatientInnen mit einem MI angeführt. In folgendem Abschnitt 1.2 wird deshalb ein solches Konzept zur strukturierten HI-Behandlung aus Deutschland vorgestellt.

1.2 Herzinsuffizienz-Netzwerke und Herzinsuffizienz-Einheiten

1.2.1 Geschichte und Konzept

Die *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie* (DGK) in Kooperation mit der *Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie* (DGTHG) empfiehlt seit 2016 die Bildung von *Herzinsuffizienz-Netzwerken* (HF-NETs) und *Herzinsuffizienz-Einheiten* („Heart Failure Units“, HFU). Die HF-NETs sollen der Versorgungsoptimierung von PatientInnen mit akuter und chronischer HI dienen, d.h. die Verbesserung der Langzeitprognose und die Vermeidung von Hospitalisierungen. Bereits zuvor wurden erste

auf schwergradige HI spezialisierte Stationen in Deutschland und im Ausland gebildet und gaben Anlass zu dieser Empfehlung der DGK und DGTHG (Pons et al., 2010; Tschierschke et al., 2013).

Zur Errichtung dieser spezialisierten Versorgungsstrukturen wurden detaillierte Voraussetzungen und ein Zertifizierungsverfahren erarbeitet. Das Konzept zur integrativen Versorgung der HI-PatientInnen sieht vor, sowohl spezialisierte ambulante als auch stationäre Versorgungseinheiten zu HF-NETs zu verbinden. Einerseits gibt es also an Kliniken angeschlossene *HFU-Ambulanzen*, sowie *HFU-Schwerpunktpraxen* in der ambulanten, und andererseits *HFU-Schwerpunktkliniken* sowie *Überregionale HFU-Zentren* in der stationären Versorgung. Durch diese Strukturen mit spezialisiertem Personal soll auf der einen Seite eine Therapie auf höchstem fachlichem Niveau und in der benötigten Intensität sichergestellt werden. Auf der anderen Seite soll es über eine enge Vernetzung der verschiedenen Akteure und Therapeuten zu mehr Versorgungskontinuität der HI-PatientInnen kommen (vgl. Abbildung 6). Der stationären Behandlung der HI in den HFUs soll mithilfe eines standardisierten Entlassmanagements die lückenlose poststationäre Behandlung und langfristige Anbindung an die ambulanten Versorgungseinrichtungen folgen. (Ertl et al., 2016; Güder & Ertl, 2016)

Versorgungskontinuum

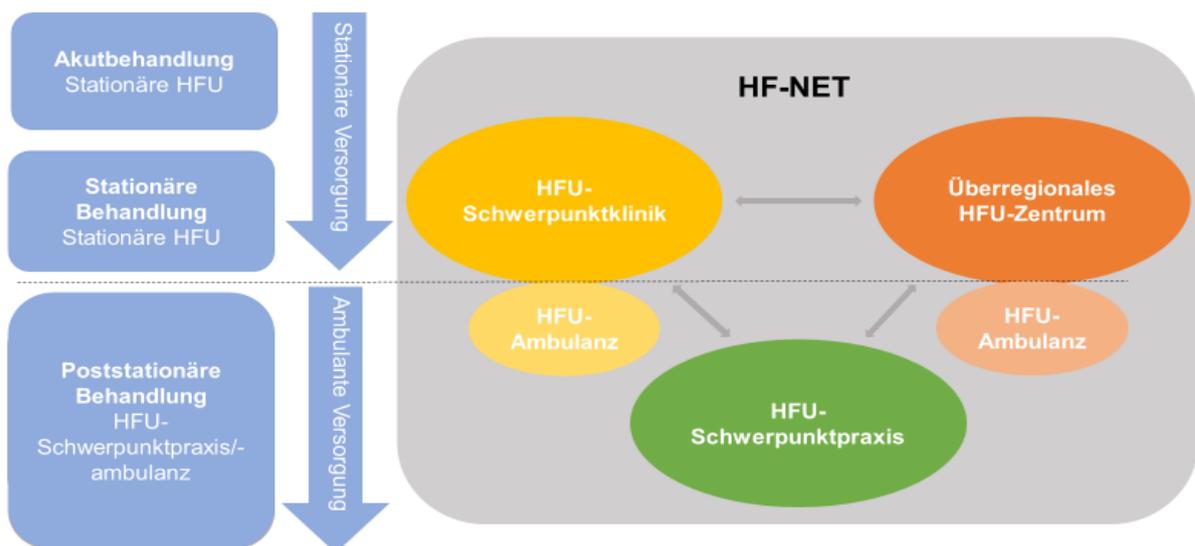


Abbildung 6. Organisationsstruktur der HF-NETs. Mod. nach (Ertl et al., 2016)

HF-NET=Herzinsuffizienz-Netzwerk, HFU=Heart Failure Unit, Mod.=Modifiziert.

Auf Grundlage dieses Konzeptes erfolgte am 16. Dezember 2016 schließlich die Zertifizierung der ersten fünf überregionalen HFU-Zentren und einer HFU-Schwerpunktpraxis. Bis zum 26. August 2020 wurden mittlerweile 34 überregionale HFU-Zentren, 41 HFU-Schwerpunktkliniken und 52 HFU-Schwerpunktpraxen in Deutschland erfolgreich zertifiziert. (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2020)

1.2.2 Überregionales HFU-Zentrum am Universitären Herzzentrum Hamburg

Der Aufbau einer HFU am Universitärem Herzzentrum Hamburg (UHZ) begann im Jahr 2014, die Zertifizierung zum Überregionalem-HFU-Zentrum durch die DGK erfolgte dann am 16. Mai 2018. Das Überregionale-HFU-Zentrum des UHZ besteht zum einen aus der Ambulanz für HI und zum anderen aus einer HFU zur stationären Behandlung. Insgesamt werden so ca. 2.000 PatientInnen im Jahr behandelt. (UKE, 2020a, 2020b, 2020c)

Die HFU im UHZ ist eine 16-Betten-Monitorstation, welche „das volle Spektrum der modernen interdisziplinären HI-Therapie“ anbietet (UKE, 2020b). Das Patientenkollektiv umfasst PatientInnen mit AHI unterschiedlichen Schweregrades. So besteht neben der Überwachung und medikamentösen HI-Therapie auch die Option zur positiv inotropen Behandlung und Anwendung von Nierenersatzverfahren. Zudem werden PatientInnen mit mechanischen Unterstützungssystemen versorgt und es stehen Behandlungsplätze für PatientInnen mit terminaler Herzinsuffizienz, welche sich auf der Hochdringlichkeits-Liste für eine HTX befinden, zur Verfügung. Präoperative Evaluation, postoperative Behandlung und die Therapie von Komplikationen dieser PatientInnen erfolgt ebenfalls auf der HFU des UHZ. (UKE, 2020b)

1.3 Organdysfunktion und Risikostratifizierung von kritisch kranken Patienten und Patientinnen

Pathophysiologische Konstellationen in der AHI wie Kongestion oder Hypoperfusion können zu Dysfunktionen, Schäden oder sogar zum Ausfall von einzelnen oder mehreren Organen (wie z.B. Niere, Herz, Leber) führen. Diese Organbeeinträchtigungen in der AHI sind mit erhöhten Mortalitätsraten assoziiert. Entsprechend werden sie mittlerweile als bedeutende prognostische Faktoren wahrgenommen, weshalb Erkennung, Prävention und Therapie von AHI-assoziierten oder komorbiden Organdysfunktionen eine immer größere Rolle spielen. (Harjola et al., 2017; Zymlński et al., 2019)

In der Versorgung kritisch-kranker PatientInnen trägt das Konzept der Organdysfunktion eine große Bedeutung. Die Beteiligung eines Endorgans hat wesentlichen Einfluss auf den Verlauf der Behandlung. So hat sich hier der Grad der Organdysfunktion zur Risikostratifizierung kritischer PatientInnen und in der Sepsis-Behandlung über den *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score* (vgl. Abschnitt 1.3.1) sogar zum Diagnosekriterium etabliert. Bei der Sepsis kann es – zwar auf Grundlage anderer pathophysiologischer Zusammenhänge, im Rahmen der systemischen Infektion und inflammatorischen Antwort – ebenso wie bei der schweren AHI zur Beeinträchtigung eines oder mehrerer Organsysteme kommen. Im Folgenden sollen deshalb Scores zur Messung der Organdysfunktion bzw. Risikostratifizierung aus der Sepsis-Behandlung dargestellt

werden. Neben dem SOFA Score wird sein Verwandter, der *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) Score, und als drittes die *Systemic Inflammatory Response Syndrom* (SIRS) Kriterien, als direkter Vorläufer des SOFA Scores als Sepsis-Diagnostikum, erläutert.

1.3.1 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score

In 1994 als *Sepsis-related Organ Failure Assessment Score* von Experten der *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) für Sepsis-PatientInnen entwickelt, soll der heute *Sequential Organ Dysfunction Assessment* (SOFA) genannte Score eine Beschreibung und Quantifizierung von Organdysfunktion in septischen PatientInnen darstellen (Vincent et al., 1996). Spätestens seit der letzten Neudefinition der Sepsis durch die Task force der *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3) in 2016 hat der SOFA Score eine größere Bedeutung in Klinik und Wissenschaft denn je (M. Singer et al., 2016). Hier hat er die SIRS Kriterien (vgl. Abschnitt 1.3.3) abgelöst – findet also als Instrument in der Sepsis-Diagnostik Anwendung – und wird somit auf den meisten Intensivstation weltweit regelmäßig erhoben.

Der SOFA Score (vgl. Anhang-Tabelle 1) bewertet je sechs Organsysteme (Lunge, Blutgerinnung, Leber, Kardiovaskuläres System, Zentrales Nervensystem, Niere) mithilfe klinischer und laborchemischer Parameter mit 0 Punkten (normale Funktion) bis 4 Punkte (höchstgradige Organdysfunktion). Somit summiert sich der SOFA Score über die sechs Organsysteme zu maximal 24 Punkten und bildet eine kontinuierliche Skala der Schweregradeinteilung (Vincent et al., 1996). Ab einer Änderung des SOFA Scores von mindestens zwei Punkten wird in der neuen Sepsis Definition von einer relevanten Organdysfunktion gesprochen. Bei PatientInnen, welche zuvor noch keinen bekannten Organschaden hatten, wird regelhaft ein SOFA Scorewert von 0 als Baseline angenommen (M. Singer et al., 2016).

Neben der Einteilung der Organdysfunktion bei der Sepsis konnte für den SOFA Score in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass erhöhte SOFA Scorewerte mit schlechterem Outcome und erhöhten Mortalitätsraten einhergehen (Ferreira et al., 2001; Vincent et al., 1998). Entsprechend wird der SOFA Score auch immer wieder zur Risikostratifizierung verschiedener Patientenkollektive kritisch Kranker in Klinik und Forschung empfohlen und verwendet (Lambden et al., 2019). So haben beispielsweise Jentzer et al. in ihrer Studie den SOFA Score für alle PatientInnen ihrer kardiologischen Intensivstation angewendet und auch in diesem kardiologischen Kollektiv kritisch kranker PatientInnen die prognostische Aussagekraft des SOFA Scores zeigen können (Jentzer et al., 2018).

1.3.2 Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) Score

Die Sepsis-3 Taskforce hat zusätzlich zu der neuen Sepsis Definition über den SOFA Score einen weiteren Modell – den *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) Score – eingeführt und validiert (Seymour et al., 2016; M. Singer et al., 2016). Der qSOFA Score soll als Screeninginstrument für schlechtes Outcome bei PatientInnen mit Verdacht auf eine Infektion angewandt werden. Er wurde so konzipiert, dass er möglichst einfach zu erheben ist und außerhalb von Intensivstationen und ohne elabourierte technische Messinstrumente als schnelles Werkzeug verwendbar ist. Lediglich drei dichotome und einfache klinische Variablen (Systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg, Atemfrequenz ≥ 22 Atmungen/Minute, Veränderter mentaler Status in Form eines Glasgow Coma Scale < 15) addieren sich zu einem qSOFA Wert in der Spanne von 0 bis 3 Punkten. Ab einem qSOFA Punktwert von zwei wird der Score als positiv gewertet und soll damit jene PatientInnen mit Risiko eines schlechten Outcomes identifizieren. Seymour et al. zeigten in ihrer Publikation, dass 24 % aller PatientInnen mit einer vermuteten Infektion außerhalb einer Intensivstation einen qSOFA Score von ≥ 2 Punkten hatte. In diesen 24 % der PatientInnen jedoch 70 % aller Todesfälle des gesamten untersuchten Kollektivs zu finden waren (Seymour et al., 2016).

Der qSOFA Score wird nicht als Konkurrenz zum SOFA Score, sondern viel mehr als dessen Ergänzung gesehen. Durch die einfache Handhabung ist der qSOFA gut im ambulanten Setting auch ohne aufwendige Messmethoden einsetzbar. Dies stellt somit auch die wesentliche Ergänzung zum SOFA Score dar (Franchini et al., 2019; Herwanto et al., 2019).

Das reduzierte Design und auch die prognostische und diagnostische Aussagekraft des qSOFA Scores sind immer wieder Gegenstand von wissenschaftlicher Diskussion (Haydar et al., 2017; Jiang et al., 2018; Lo et al., 2019; M. Singer, 2016; Sprung et al., 2016). So wird der qSOFA Score zunehmend auch als unspezifischer prognostischer Test für allgemeine Krankheitsschwere gesehen, dessen Anwendbarkeit sich nicht nur auf potenzielle Infektionen beschränkt sollte (Probst et al., 2019; A. J. Singer et al., 2017; Vincent et al., 2016). Auch bei Erkrankungen, wie beispielsweise der schweren HI, Hypovolämien oder großen Lungenarterienembolien, werden schließlich regelhaft ebenfalls erhöhte qSOFA Werte gemessen (Vincent et al., 2016).

1.3.3 Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) Kriterien

Das *Systemic Inflammatory Response Syndrom* (SIRS) wurde 1992 durch das *American College of Chest Physicians* (ACCP) und der *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) definiert und bildete lange Zeit die Grundlage für die Definition und Screening der Sepsis

(Bone et al., 1992). Die Überlegung beruht auf der Vorstellung, dass eine inflammatorische Antwort auf eine unspezifische Schädigung – im Fall der Sepsis ist dies eine Infektion – ein systemisches und schweres Krankheitsbild auslösen kann (Bone, 1991). Das SIRS wurde über die Anwesenheit von mindestens zwei von vier klinischen und laborchemischen Kriterien definiert: (a) Hyper- (≥ 38 °C) oder Hypothermie (≤ 36 °C); (b) Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 90 /min); (c) Tachypnoe (Atemfrequenz ≥ 20 /min) und/oder arterieller $pCO_2 < 32$ mmHg und/oder maschinelle Beatmung; (d) Leukozytose ≥ 12 /nl oder Leukopenie ≤ 4 /nl und/oder Linksverschiebung der Leukozyten >10 %.

Durch die o.g. Neudefinition der Sepsis durch die Taskforce der *Sepsis-3* wurden die SIRS Kriterien abgelöst (M. Singer et al., 2016). In der neuen Definition stand nun die Organdysfunktion – über den SOFA Score gemessen – im Vordergrund. Auch die Risikostratifizierung im ambulanten bzw. normalstationärem Setting nutzt zunehmend den qSOFA Score statt der SIRS Kriterien (Franchini & Duca, 2016; Vincent et al., 2016). Der Hauptkritikpunkt an den SIRS Kriterien ist, dass sie nicht hinreichend spezifisch und zu sensitiv sind, um eine Sepsis zu identifizieren. In Studien von Dulhunty et al. und Sprung et al. wurde beispielsweise gezeigt, dass 88 % bzw. 93 % aller Intensivpatienten bei Aufnahme bzw. während ihres Aufenthalts mindestens zwei SIRS Kriterien erfüllten (Dulhunty et al., 2008; Sprung et al., 2006). Zudem zeigten Churpek et al. in ihrer US-amerikanischen Kohorte von 270.000 PatientInnen von Normalstationen, dass fast die Hälfte der PatientInnen irgendwann während ihres Aufenthalts die SIRS Kriterien erfüllten (Churpek et al., 2015).

Dennoch werden die SIRS Kriterien immer wieder in Studien, welche den qSOFA oder SOFA Score bewerten, als Vergleich herangezogen (Herwanto et al., 2019; Jiang et al., 2018; Serafim et al., 2018). In einem aktuellen Übersichtsartikel empfehlen Franchini et al. sogar eine stufenweise Kombination der SIRS Kriterien mit dem qSOFA Score. Ihrer Idee nach ist die höhere Sensitivität für schlechtes Outcome von den SIRS Kriterien mit der höheren Spezifität für schlechtes Outcome des qSOFA Scores zu verbinden (Franchini et al., 2019). Dies zeigt, dass den SIRS Kriterien nach wie vor klinische und wissenschaftliche Bedeutung zukommen sollte.

2 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Die AHI ist ein Krankheitszustand bei der sich die PatientInnen in einer akuten und kritischen Lage mit erhöhten Mortalitäts- und Re-Hospitalisierungsraten befinden und qualifizierte intensivierete Therapie benötigen. Eine adäquate Risikostratifizierung dieser PatientInnen ist daher von großer Bedeutung. Existierende, spezifische Modelle zur Risikostratifizierung der AHI haben bisher keine breite klinische Anwendung gefunden. In der Behandlung kritisch kranker PatientInnen hingegen gibt es solche umfassend genutzten prognostischen Modelle. Der qSOFA Score etablierte sich so als einfaches Instrument zur Identifizierung von potenziell infizierten bzw. septischen PatientInnen, welche ein hohes Risiko eines schlechten Outcomes haben. Da die Sepsis und die AHI beides weitgefaste klinische Syndrome sind und Schnittbereiche in ihren klinischen Merkmalen haben, liegt die Überlegung nahe, prognostische Modelle der Sepsis auf die AHI zu übertragen. Bei beiden akuten Krankheitsbildern kann es so z.B. zu unspezifischen Zeichen wie Dyspnoe und Hypotonie, aber auch zu Organdysfunktionen verschiedenen Ausmaßes bis hin zum septischen bzw. kardiogenen Schock kommen. Gerade die drei simplen Parameter des qSOFA Scores (Alterationen des systolischen Blutdrucks, der Atemfrequenz und der zerebralen Funktion) können nicht nur bei der Sepsis, sondern auch bei der AHI verändert sein. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass der einfache und weitverbreitete qSOFA Score auch zur Risikostratifizierung der AHI nützlich sein kann.

Diese Studie untersucht folglich die prognostische Aussagekraft des qSOFA Scores bei AHI-PatientInnen auf einer HFU hinsichtlich Krankheitsschwere und kurzzeitigen Outcome-Parametern, wie Mortalität und Re-Hospitalisierung. Die Aussagekraft des qSOFA Scores wird mit dem SOFA Score und den SIRS Kriterien verglichen.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studienkonzept

3.1.1 Studiendesign

Das überregionale HFU-Zentrum des UHZ bildet die Grundlage und liefert die Datenbasis dieser Studie. Im Beobachtungszeitraum vom 01. Juni 2017 bis zum 31. Dezember 2017 wurden Daten retrospektiv auf Basis der digitalen Patientenakte des Krankenhausinformationssystems erfasst. In dieser finden sich patientenbezogene Daten zur Aufnahme, aus dem Behandlungsverlauf und von der Entlassung der PatientInnen. Die gespeicherten Daten aus dem HFU-Aufenthalt werden entweder automatisiert oder durch qualifiziertes ärztliches Personal erhoben und dokumentiert.

Mit der Ambulanz für Herzinsuffizienz besteht eine Einrichtung der ambulanten Patientenbetreuung, sodass ein Großteil der auf der HFU behandelten PatientInnen regelmäßig im UHZ weiter betreut werden. Dementsprechend konnte ein 30-Tage-Follow-up ebenfalls retrospektiv und auf Basis der digitalen Patientenakte durchgeführt werden. Diese Follow-up Daten speisten sich folglich großteilig aus der Ambulanz für Herzinsuffizienz, teilweise auch aus Vorstellungen und Aufnahmen anderer Einheiten im UKE oder bei anderen ambulanten oder stationären Versorgern, welche ihre Arztbriefe dem UHZ als übergeordneten Versorger zur Verfügung stellen. Neben der Erfassung dieser Daten aus der HFU, wurden auf dieser Datengrundlage Modelle zur Risikostratifizierung berechnet.

Da die Studie in ihrem retrospektiven Design keine Intervention beinhaltet, konnte auf ein Votum einer Ethikkommission verzichtet werden. Bei der vorliegenden Studie handelt es sich also zusammenfassend um eine monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie.

3.1.2 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Das Patientenkollektiv umfasst alle 252 PatientInnen, welche im Beobachtungszeitraum auf die HFU des UHZ mit einer vermuteten AHI aufgenommen wurden. Die PatientInnen der HFU kommen entweder aus der Notaufnahme des UKE, als Einweisung aus der Ambulanz für Herzinsuffizienz oder aber als Verlegung und Zuweisung anderer Stationen oder Einheiten inner- oder außerhalb des UKEs. Eingeschlossen wurden alle PatientInnen, welche das klinische Bild einer AHI jedweder Genese zeigten, sodass sowohl PatientInnen mit einer terminalen HI oder ADCHI, aber auch PatientInnen mit einer *de-novo* HI eingeschlossen wurden. Mehrfache Aufnahmen von den selben PatientInnen innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden nicht beachtet. Hier wurde dann nur die erste Aufnahme

betrachtet. Ausgeschlossen wurden PatientInnen, welche nach einem kardiologisch-interventionellen Eingriff an einer Herzklappe zur Überwachung aufgenommen wurden. Insgesamt wurden somit 240 PatientInnen in die Studie eingeschlossen.

Es wurden sowohl patientenbezogene, klinische, laborchemische und echokardiografische Parameter, sowie die medizinische Therapie und Aufenthaltsdauer erfasst. Die gesammelten Parameter werden in Abschnitt 3.2 genauer dargestellt.

3.1.3 Endpunkte und Follow-up

Als primärer Endpunkt der Studie wurde der kombinierte Endpunkt *Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung definiert. Ebenso wurden die beiden alleinigen Endpunkte *Tod* bzw. *Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* und weitere im Follow-up erhobenen Outcomeparameter betrachtet (vgl. Abschnitt 3.2.2).

Für das Follow-up wurden alle Daten bis 30 Tage nach der Behandlung mit einbezogen. Falls für PatientInnen keine Follow-up Daten erhoben werden konnten, wurden diese Patienten als *Lost-to-follow-up* definiert. Wenn nicht alle Follow-up Kategorien für PatientInnen erhoben werden konnten, wurden diese PatientInnen in die Kategorie *unvollständiges Follow-up* eingeteilt. Die Zusammensetzung der Studienkohorte ist in Abbildung 7 in Abschnitt 4 graphisch veranschaulicht.

3.2 Biometrie

3.2.1 Datensammlung bei Aufnahme und während des HFU Aufenthalts

Die Datensammlung erfolgte mit der Software für Intensivstationen *Integrated Care Manager (ICM)* (Draeger, Deutschland) und wurde in der Software *Soarian Clinicals* (Siemens, Deutschland) in einer digitalen Patientenakte gespeichert. Einerseits wurden Aufnahmezeiten gesammelt, andererseits wurden akkumulierte Daten aus dem HFU Aufenthalt verwendet. Sämtliche Parameter wurden entweder vom ärztlichen Dienst der HFU oder durch die kontinuierliche automatisierte Patientenüberwachung erhoben.

Zur Aufnahme wurden patientenbezogene Daten, wie demografische Angaben zu Alter, Geschlecht und Körpermaßen (BMI – Body Mass Index; BSA – Body Surface Area), aber auch Daten zur medizinischen Vorgeschichte, wie Vorerkrankungen, kardiovaskulären Risikofaktoren, Komorbiditäten und der Aufnahmegrund einbezogen. Zudem wurden klinische Angaben und Parameter erhoben. Hierzu zählen Vitalparameter, wie Blutdruckwerte (RR), Herzfrequenz (HF), Sauerstoffsättigung (SpO₂), Atemfrequenz (AF),

sowie die echokardiografisch erhobene LVEF vom Aufnahmetag. Außerdem die klinische Einteilung der AHI nach NOHRIA (vgl. Abschnitt 1.1.4.3), die Gradierung der Vigilanz mithilfe der Glasgow Coma Scale (GCS), sowie die Angabe, ob bei den PatientInnen eine Infektion vermutet und falls ja, welcher Infektionsfokus verdächtigt wurde. Zur Aufnahme wurden des weiteren Angaben zur Therapie aufgenommen – so beispielsweise der Bedarf an Vasopressoren und Sauerstoffinsufflation. Standardlaborparameter wurde sowohl zur Aufnahme als auch im Verlauf am dritten Tag (± 2 Tage) betrachtet. Neben dem Blutbild, Elektrolyten und Entzündungsparametern wurden auch eine Blutgasanalyse (BGA) und organspezifische Biomarker, wie z.B. NTproBNP und Troponin T abgenommen.

Während des HFU Aufenthalts dokumentierten wir zusätzlich die Aufenthaltsdauer und die medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten, β -Blockern, Herzglykosiden, Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel, und oralen Antikoagulantien (OAK) wie Marcumar oder den direkten oralen Antikoagulantien (DOAK), namentlich Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban und Dabigatran. Ferner erfassten wir die Anwendung und Dauer einer antibiotischen, vasoaktiven oder positiv inotropen Therapie, sowie einer Hämodialyse.

Tabelle 1. Erhobene Parameter

Anamnese	Physiologie	Labor	Therapie
Alter	Blutdruck	Blutbild	ACE-Hemmer/ AT1 Antagonisten
Geschlecht	Herzfrequenz	Elektrolyte	β -Blocker
Körpermaße	O ₂ -Sättigung	Retentionsparameter	Herzglykoside
Vorerkrankungen	Atemfrequenz	Entzündungs- parameter	Thrombozyten- aggregationshemmer
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	LVEF	Blutgasanalyse	orale Antikoagulantien
Komorbiditäten	NOHRIA- Klassifikation	organspezifische Parameter	Antibiotika
Aufnahmegrund	GCS		Inotropika/ Vasopressoren
Infektion und -fokus			O ₂ -Bedarf
			Hämodialyse

Erhobene Parameter zur Aufnahme bzw. während des Krankenhausaufenthalts. O₂=Sauerstoff, LVEF=Links ventrikuläre Ejektionsfraktion, GCS=Glasgow Coma Scale, ACE=Angiotensin-Converting-Enzyme, AT1=Angiotensin 1.

3.2.2 Datensammlung des Follow-up

Auf Basis der digitalen Patientenakte wurde auch das 30-Tage-Follow-up erhoben. Um den primären Endpunkt *Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* zu bestimmen, wurde zunächst die klinische Geschichte und Ereignisse seit dem HFU Aufenthalt erfasst. Wesentliche Ereignisse waren hier: Tod und die Todesursache (kardiovaskulär, nicht-kardiovaskulär, unbekannt), Verschlechterung der

Herzinsuffizienzsymptomatik, Wiederaufnahme in ein Krankenhaus aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik oder aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, Erleiden eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls, Notwendigkeit und Art einer Intervention oder OP. Zusätzlich wurden Parameter zur Beschreibung des klinischen Zustands der PatientInnen erfasst. Hier ist die Einschätzung des Allgemeinzustands sowie des Clinical Frailty Scale (CFS), aber auch die Einteilung der Herzinsuffizienzsymptomlast nach der NYHA-Klassifikation und Status der Flüssigkeitsretention in Form von Ödemen, Aszites und Anasarka zu nennen.

3.2.3 Definitionen und Modelle zur Risikostratifizierung

Im Rahmen der Datenerfassung wurde auf einige Definitionen und Klassifikationen zurückgegriffen. Diese und deren Bestimmung sollen im Folgenden erklärt werden. Außerdem wurden die in Abschnitt 1.3 beschriebenen Modelle zur Risikostratifizierung aus den erhobenen Parametern berechnet. Auf die Besonderheiten bei deren Berechnung soll hier ebenfalls kurz eingegangen werden.

NOHRIA- und NYHA-Klassifikationen. Die Einteilung der HI erfolgte im Rahmen der Aufnahme mithilfe der NOHRIA-Klassifikation. Die Einteilung erfolgt in eins der vier hämodynamischen Profile. Diese werden standardmäßig von den Ärzten der HFU bei Aufnahme für alle PatientInnen erhoben. Im Rahmen des Follow-up verwendeten wir die gebräuchliche NYHA-Klassifikation (vgl. Abschnitt 1.1.4.2). Die Symptomschwere der Herzinsuffizienz nach NYHA wird standardmäßig in der Ambulanz für Herzinsuffizienz und aber auch regelhaft in anderen Einrichtungen für PatientInnen mit HI verwandt.

Glasgow Coma Scale (GCS). Der GCS zur Einteilung des quantitativen Bewusstseins wird anhand der weit verbreiteten Kriterien von Teasdale und Jennett routinemäßig von den Ärzten der HFU zur Aufnahme erhoben (Teasdale & Jennett, 1974). Der GCS findet Anwendung in der Berechnung des qSOFA und SOFA Scores. Der GCS ist in Anhang-Tabelle 2 dargestellt.

Vermutete Infektion. Eine Infektion wurde bei PatientInnen vermutet, wenn eine nicht-prophylaktische Antibiotika-Therapie eingesetzt wurde oder wenn Körperflüssigkeiten zur mikrobiologischen Kulturanzüchtung gesammelt wurden. Dies geschah in Einklang mit den Empfehlungen der *Surviving Sepsis Campaign* (Rhodes et al., 2017; M. Singer et al., 2016). Zusätzlich wurde der Fokus der vermuteten Infektion dokumentiert.

Organschaden. Wie in Abschnitt 1.3 beschrieben, treten Organfunktionsstörungen und -schäden bei PatientInnen mit einer AHL gehäuft auf und korrelieren mit einem schlechteren Outcome der PatientInnen. Es wurde sich daher entschieden die Endorganschäden und

darüber indirekt auch die Krankheitsschwere des Patientenkollektivs mit den gesammelten Parametern – jedoch unabhängig von den untersuchten Modellen zur Risikostratifizierung (qSOFA, SOFA und SIRS) – zu objektivieren. Dazu nutzten wir einen Algorithmus aus für die AHL publizierten Definitionen für Schäden der Organe Herz, Niere und Leber und wendeten diesen zum Aufnahmezeitpunkt, sowie im Verlauf des Aufenthalts an (Zymlński et al., 2019). So konnte die Anzahl der geschädigten Organe in unserem Patientenkollektiv differenziert werden. Die Parameter zur Definition des Organschadens werden folgend beschrieben und in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt:

Tabelle 2. Definition der Endorganschäden

	Kriterien zur Definition der Organschäden	
Niere	eGFR < 60 mL/h	
Leber	Bilirubin > 1,2 mg/dL oder AST >150 IU/L oder ALT > 150 IU/L	
Herz	Positive Kriterien	Negative Kriterien
	NTproBNP > 750 ng/L Troponin > 14 pg/nL bei eGFR > 60 mL/h oder Troponin > 300 pg/nL bei eGFR < 60 mL/h LVEF < 55%	NTproBNP < 250 ng/L oder NTproBNP < 750 ng/L bei LVEF > 55% Troponin ≤ 14 pg/nL und LVEF > 55% oder fehlender LVEF

eGFR=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, AST=Aspartat-Aminotransferase, ALT=Alanin-Aminotransferase, NTproBNP=Amino-terminales pro Brain Natriuretic Peptide, LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

- (a) Eine myokardiale Schädigung wurde dabei definiert durch eine reduzierte LVEF oder bei normwertiger LVEF ein NT-proBNP > 750 ng/L. Falls kein NT-proBNP Wert vorhanden war, wurde ein Troponin T Wert > 14 pg/nL ($\hat{=}$ obere Referenzwert, engl. Upper Reference Limit UR) bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) \geq 60 mL/h bzw. ein Troponin T Wert > 300 pg/nL bei einer eGFR < 60 mL/h (Felker et al., 2012).
- (b) Ein Nierenschaden wurde definiert ab einer eGFR < 60 mL/h. Die eGFR wurde mithilfe der *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) Formel berechnet (Damman et al., 2014; Levey et al., 1999).
- (c) Einen Schaden der Leber wurde definiert sobald eins der beiden folgenden Kriterien erfüllt war: AST oder ALT > 150 IU/L ($\hat{=}$ 3-fachen UR) oder Bilirubin > 1,2 mg/mL ($\hat{=}$ einfachem UR) (Biegus et al., 2012; Samsky et al., 2016).

Kardiogener Schock. Darüber hinaus untersuchten wir die Anwesenheit eines kardiogenen Schocks bei Patientenaufnahme. Definiert wurde der kardiogene Schock als das Zusammenspiel von kardialer Dysfunktion (z.B. reduzierte LVEF) mit einem

systolischen Blutdruck < 90 mmHg oder wenn der Gebrauch von Vasopressoren zur Kreislauftherapie nötig war.

Clinical Frailty Scale (CFS). Um den allgemeinen Gesundheitszustand der PatientInnen im Follow-up zu bewerten, wurde anhand von anamnestischen Angaben die CFS (*Frailty* engl. Gebrechlichkeit) verwendet (Rockwood et al., 2005). Die Skala reicht von Stufe 1, sehr fitte („*very fit*“) PatientInnen, bis zu Stufe 9, terminal erkrankte („*terminal ill*“) PatientInnen.

Modelle zur Risikostratifizierung. Aus den erhobenen Parametern zur Aufnahme wurden schließlich die zu untersuchenden Modelle zur Risikostratifizierung (qSOFA, SOFA und SIRS) berechnet, um diese später mit den Endpunkten und Outcome-Parametern in Beziehung zu setzen:

qSOFA Score. Der qSOFA Score wurde zu einem Punktwert von 0 – 3 aus den Aufnahmedaten berechnet. Ein Punkt wurde für jedes positive Kriterium vergeben: Systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg; Atemfrequenz ≥ 22 /min; Verändertes Bewusstsein quantifiziert über einen GCS < 15. Der Literatur folgend wurde ein qSOFA Wert von ≥ 2 als Grenzwert für ein positiven qSOFA Score definiert.

SOFA Score. Für die Berechnung des SOFA Scores wurden die sechs Organsysteme am Aufnahmetag bepunktet: Herzkreislauf-, Lungen-, Leber-, und Nierenfunktion, sowie die Funktion des Zentralen Nervensystems und der Blutgerinnung (vgl. Abschnitt 1.3.1). Für die Berechnung des SOFA Scores wurden die Punktwerte der einzelnen Organsysteme addiert. Zur Einschätzung der Lungenfunktion wird üblicherweise der Horowitz-Index aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inhalativer Sauerstofffraktion ($\triangleq PaO_2/FiO_2$) berechnet. Falls keine Werte einer arterieller BGA vorlagen, wurde stattdessen der Quotient Sauerstoffsättigung und inhalativer Sauerstofffraktion ($\triangleq SpO_2/FiO_2$) entsprechend Pandharipande et al. verwendet. Da bei keinem der PatientInnen eine mechanische Ventilation durchgeführt wurde, wurde der FiO_2 aus der zugeführten Sauerstoffinsufflation entsprechend der Formel $FiO_2 = 0,21 + ([O_2 \text{ L/min}] * 0,04)$ berechnet. (Pandharipande et al., 2009) Die einzelnen Kriterien des SOFA Scores sind in Anhang-Tabelle 1 zusammengefasst.

Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) Kriterien. Die vier SIRS Kriterien ergeben summiert einen Punktwert von 0 bis 4 Punkten und ließen sich aus den gesammelten Daten bestimmen: Körpertemperatur < 36 °C oder > 38 °C; Herzfrequenz > 90 Schläge/Minute; Atemfrequenz >20 /min oder $PaCO_2 < 32$ mmHg; Leukozyten < 4 /nl oder > 12 /nl. Die SIRS Kriterien wurden bei einem Punktwert ≥ 2 als positiv gewertet (vgl. Abschnitt 1.3.3).

3.3 Statistische Analyse

Alle Parameter wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Häufigkeiten sind als absolute Anzahl und in Prozent des untersuchten Kollektivs angegeben. Metrische Daten sind je nach dem durch Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (SD), wenn eine Normalverteilung unterstellt werden kann, sowie durch Median und Interquartilenabstand (IQR) dargestellt. Für alle Verteilungen wurde das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet.

Da vorwiegend nicht-normalverteilte Daten vorlagen, wurden zum Gruppenvergleich ausschließlich nicht-parametrische Tests angewendet. Für den Gruppenvergleich kontinuierlicher Variablen wurde der *Mann-Whitney-U-Test* angewendet und für intervallskalierte Variablen der *Kruskal-Wallis-Test*. Der Gruppenvergleich kategorialer Variablen wurde mithilfe des *exakten Tests nach Fisher* vorgenommen. Korrelationen wurden anhand des *Spearman-Rank-Test* berechnet.

Die prognostische Aussagekraft des qSOFA und SOFA Scores und der SIRS Kriterien wurden durch *Receiver Operation Characteristic (ROC)* Kurven und der dazugehörigen Flächenberechnung (*Area under the curve, AUC*) analysiert. Für den qSOFA Score berechneten wir noch anschließend aus der ROC-Analyse die Güte verschiedener Schwellenwerte unter Zuhilfenahme des *Youden-Index*.

Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant, ein p-Wert $< 0,01$ als hoch signifikant betrachtet.

Sämtliche statistische Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) für Microsoft Windows (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

Insgesamt wurden von 252 aufgenommenen PatientInnen 240 mit AHI von der HFU des UHZ in die Studie eingeschlossen. Zwölf PatientInnen wurden ausgeschlossen, da sie nur aus Kapazitätsgründen kurzzeitig nach einem kardiologisch-interventionellem Eingriff an einer Herzklappe – wie einer Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) oder einer Katheter-gestützten Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip – zur Überwachung aufgenommen wurden.

Es konnte für 221 der 240 PatientInnen (92,1%) ein Follow-up erhoben werden. Entsprechend waren 19 von 240 PatientInnen (7,9%) im Follow-up nicht mehr nachzuverfolgen und wurden als Lost-to-follow-up definiert. Diese 19 PatientInnen waren also zu keinem Zeitpunkt bis zum Ende der Datenerhebung am 18. April 2019 im UHZ oder UKE vorstellig, noch fand eine Benachrichtigung durch andere ambulante oder stationäre Einrichtungen des Gesundheitswesens an das UKE statt. Zusätzlich konnten in dieser Beobachtungsstudie aufgrund der unterschiedlichen Follow-up Quellen und fehlender direkter Kontaktaufnahme nicht immer alle beobachteten Kategorien und Daten des Follow-up für alle PatientInnen vollständig erhoben werden. Ein vollständiges Follow-up konnte für insgesamt 189 PatientInnen (78,8 %) und ein unvollständiges Follow-up für 32 PatientInnen (13,3 %) erhoben werden. Die Anzahl an PatientInnen (n) mit vollständigen Daten in den unterschiedlichen Follow-up Kategorien ist jeweils in der Ergebnisdarstellung mit angegeben.

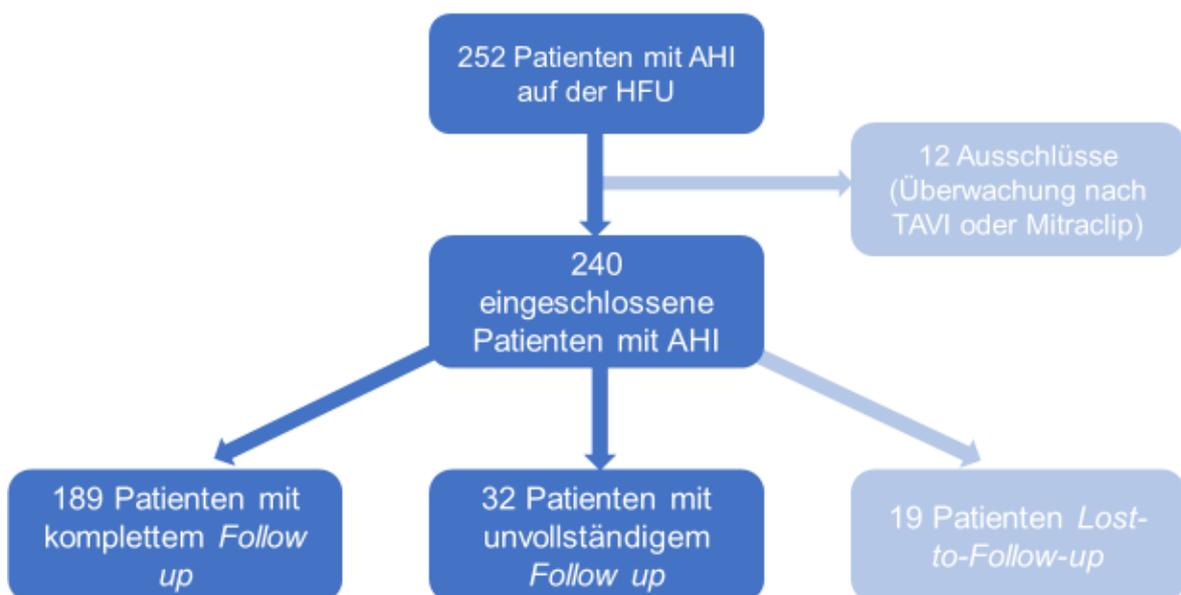


Abbildung 7. Zusammensetzung der Studienkohorte

AHI=Akute Herzinsuffizienz, HFU=Heart Failure Unit, TAVI= Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Demographische Daten

Das mittlere Alter der eingeschlossenen PatientInnen lag bei 62,8 Jahren ($\pm 15,47$ SD). Der jüngste Patient der Studienkohorte war 16, der älteste 93 Jahre alt (vgl. Abbildung 8).

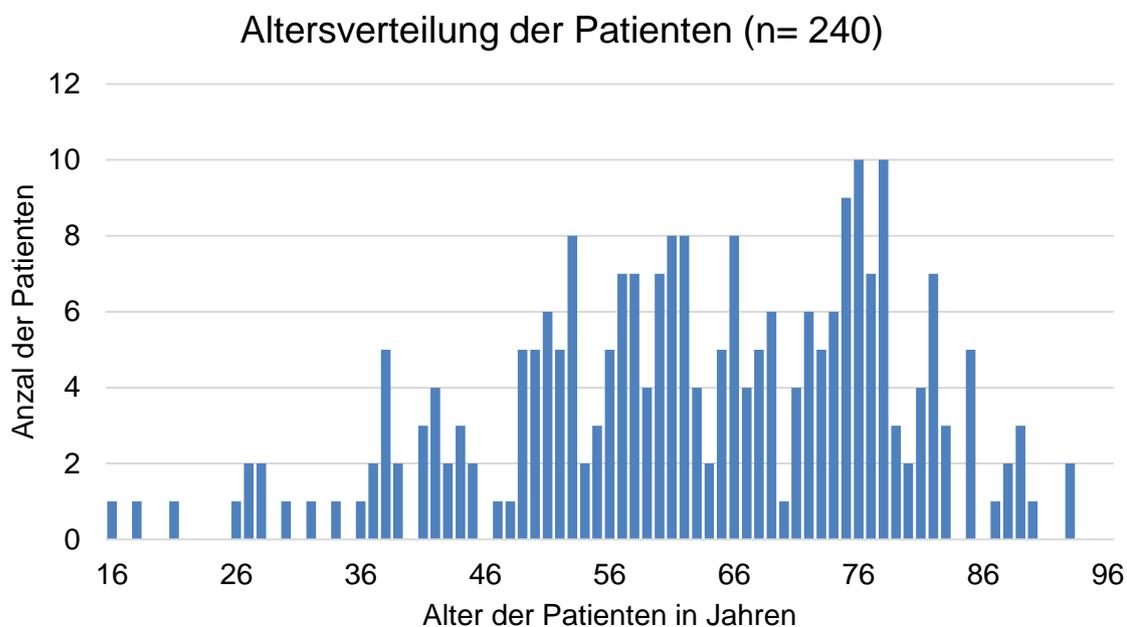


Abbildung 8. Altersverteilung der Studienkohorte

Altersverteilung der eingeschlossenen PatientInnen in Jahren bezogen auf alle PatientInnen.
n=Patientenanzahl.

Das Geschlechterverhältnis in der Studie war mit 64 (26,7 %) Frauen und 176 (73,3 %) Männern unausgeglichen. Der durchschnittliche BMI der PatientInnen lag bei 26,79 kg/m² (SD 5,28 kg/m²), die mittlere BSA bei 1,99 m² (SD 0,26 m²) (vgl. Tabelle 3)

Tabelle 3. Patientencharakteristika

Geschlecht (n = 240)		
weiblich (n, %)	64	(26,7)
männlich (n, %)	176	(73,3)
Alter in Jahre (\bar{x}, SD)		
	62,8	(15,47)
BMI in kg/m² (\bar{x}, SD)		
	26,79	(5,28)
BSA in m² (\bar{x}, SD)		
	1,99	(0,26)

n=Patientenanzahl, \bar{x} =Mittelwert, SD=Standartabweichung, BMI= Body-Mass-Index, BSA=Body-Surface-Area.

4.1.2 Aufnahmegründe, Komorbiditäten und Risikofaktoren

Die HFU Aufnahmegründe wurden in acht Kategorien gruppiert (vgl. Tabelle 4). 86 (35,8 %) aller PatientInnen wurden wegen eines Akuten Koronarsyndroms (ACS), 34 (14,2 %)

PatientInnen wegen HRST, 15 (6,3 %) bzw. 16 (6,7 %) wegen Komplikationen aufgenommen, die mit ihrem LVAD-System bzw. einer HTX in Verbindung standen. Eine Infektion war bei 25 (10,4 %) PatientInnen und bei 6,7 % bzw. 7,5 % der PatientInnen waren perioperative Komplikationen oder akute mechanische Ursachen der Grund zur Aufnahme. Eine CHI war bei 119 (49,2 %) der PatientInnen vorher bereits beschrieben.

Tabelle 4. HFU Aufnahmegründe

Aufnahmegrund (n=240)	n	%
ACS	86	35,8%
Infektion	25	10,4%
HRST	34	14,2%
OP/perioperative Komplikation	22	6,7%
Akute mechanische Ursache	18	7,5%
LVAD Komplikation	15	6,3%
HTX assoziierte Komplikation	16	6,7%
Andere Ursache	24	10,0%
Bekannte CHI (n=240)	119	49,2

Gründe zur Aufnahme auf die HFU. n=Patientenanzahl, ACS=Akutes Koronarsyndrom, HRST=Herzrhythmusstörung, LVAD=Linksventrikuläres Unterstützungssystem, HTX=Herztransplantation, CHI=Chronische Herzinsuffizienz.

In Tabelle 5 sind des Weiteren wichtige Komorbiditäten der eingeschlossenen PatientInnen, sowie deren kardiovaskuläres Risikoprofil dargestellt. Die chronische Niereninsuffizienz (CNI) mit 62 (25,6 %) PatientInnen stellte die wichtigste Komorbidität dar. Eine Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wurde bei 7 %, eine Neoplasie bei 11,2 % und eine Leberzirrhose bei 2,5 % aller PatientInnen zuvor festgestellt.

Tabelle 5. Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Komorbiditäten (n = 240)	n	%
COPD	17	7,0
Chronische Niereninsuffizienz	62	25,6
Neoplasie	27	11,2
Leberzirrhose	6	2,5
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (n = 240)		
arterieller Hypertonus	125	52,1
Rauchen	84	35,0
Diabetes mellitus	56	23,3
Dyslipidämie	62	25,8
positive Familienanamnese	25	10,4

n=Patientenanzahl, COPD=Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung.

Das kardiovaskuläre Risikoprofil wurde anamnestisch erhoben. Es zeigt sich, dass der arterielle Hypertonus (52,1 %) der häufigste Risikofaktor im Patientenkollektiv war, gefolgt

vom Rauchen (35,0 %), Dyslipidämie (25,8 %) und dem Diabetes mellitus (23,3 %). Eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Erkrankungen lag bei 25 (10,4%) der PatientInnen vor.

4.1.3 Klinische Präsentation bei Aufnahme

Zur Aufnahme auf die HFU wurde die NOHRIA-Klassifikation der AHF erhoben. Die PatientInnen zeigten sich überwiegend (63,3 %) im Profil A. Das Profil B mit 79 (32,9 %) PatientInnen war ebenfalls noch häufig vertreten. Die Profile C und L waren mit 5 (2,1 %) und 4 (1,7 %) PatientInnen deutlich seltener vertreten (vgl. Abbildung 9).

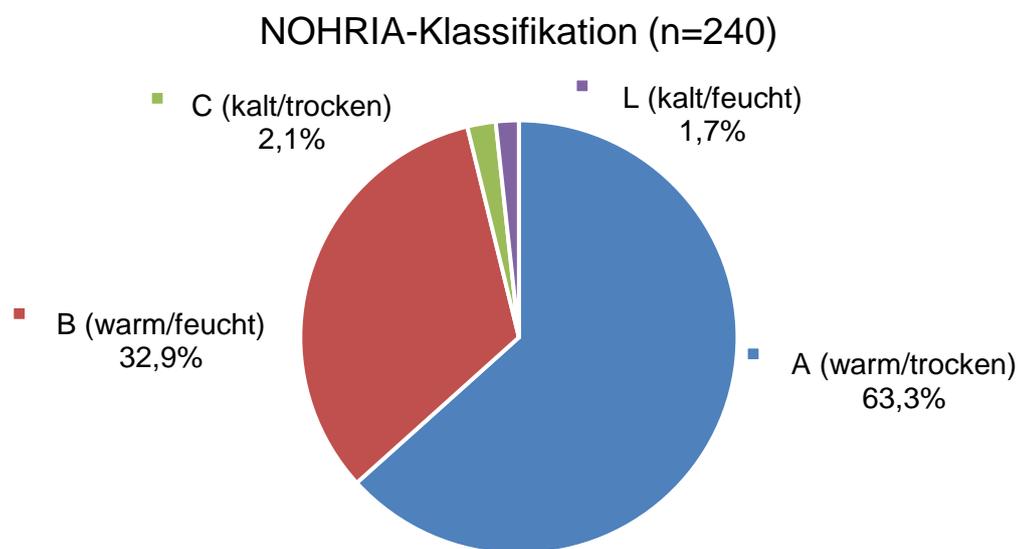


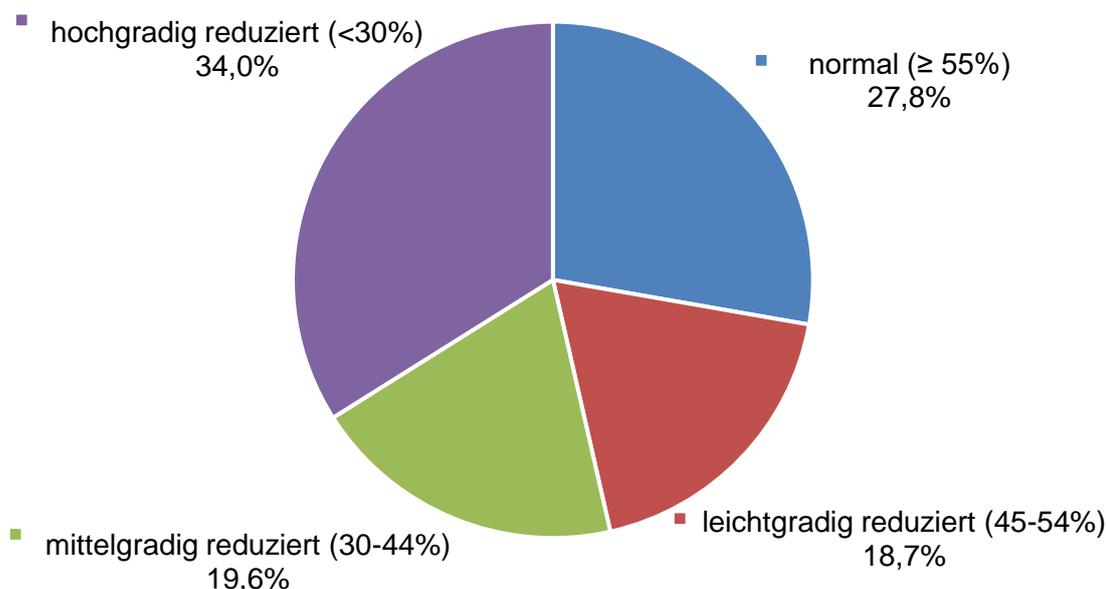
Abbildung 9. Verteilung auf die NOHRIA Klassifikation zur Aufnahme

n=Patientenanzahl

Die LVEF als wichtige Größe bei der HI wurde echokardiografisch bei 209 PatientInnen am Aufnahmetag erhoben. Insgesamt zeigten 151 (72,2 %) PatientInnen eine verringerte LVEF < 55 %. Mit einer leichtgradig reduzierten Pumpfunktion im Sinne einer LVEF von 45 - 54 % zeigten sich 39 (18,7 %) PatientInnen. Eine mittelgradig reduzierte Pumpfunktion (LVEF 30 - 44 %) wurde bei 19,6 %, eine hochgradig reduzierte LVEF < 30 % bei 34 % der PatientInnen festgestellt (vgl. Abbildung 10).

Bei den laborchemischen Parametern zeigte sich zur Aufnahme der kardiale Biomarker der Volumenüberladung NTproBNP mit einem Median 4554 ng/L (IQR 10135 ng/L) deutlich erhöht. Doch auch das Troponin mit einem Median von 141 ng/L (IQR 1224ng/L) war erhöht. Einschränkend muss hier allerdings gesagt werden, dass lediglich für 135 respektive 148 PatientInnen diese Messung am Aufnahmetag durchgeführt werden konnte. Eine Auswahl an erhobenen Laborparametern ist in Tabelle 6 dargestellt.

LVEF Kategorien (n=209)

**Abbildung 10.** Verteilung auf die LVEF Kategorien zur Aufnahme

n=Patientenanzahl, LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Einen kardiogenen Schock definiert als $RR_{\text{sys}} < 90$ mmHg bzw. Vasopressorthapie bei gleichzeitig vorliegender reduzierter LVEF lag bei 28 (11,7 %) PatientInnen vor. Zur Aufnahme benötigten 99 (41,7 %) der PatientInnen eine O₂-Insufflation und eine Infektion wurde bei 92 (38 %) aller PatientInnen vermutet (vgl. Tabelle 6). Die Hauptinfektionsfokusse wurden hierbei im Respirationstrakt mit 37 % und im Urogenitaltrakt mit 20,7 % vermutet. Eine Endokarditis sowie eine Weichteilinfektion hingegen wurde lediglich bei 7,6 %, eine intraabdominale Infektion bei 6,5 % dieser PatientInnen vermutet (vgl. Abbildung 11).

Tabelle 6. Klinische Präsentation bei Aufnahme

Laborchemische Parameter	Median	25. – 75. Perzentile
Hämoglobin [g/dL] (n=233)	11,5	9,6 – 13,6
Leukozyten [Mrd/L] (n=238)	8,9	6,7 – 11,6
NTproBNP [ng/L] (n=135)	4554	1456 – 11591
Troponin [ng/L] (n=148)	141	36 – 1260
Kreatinin [mg/dL] (n=235)	1,2	0,89 – 1,8
Bilirubin [mg/dL] (n=236)	0,9	0,5 – 1,3
AST [U/L] (n=203)	37	21 – 75
ALT [U/L] (n=205)	32	21 – 54
Klinische Präsentation (n=240)	n	%
O ₂ Insufflation	99	41,7
Kardiogener Schock bei Aufnahme	28	11,7
Vermutete Infektion	92	38,0

n=Patientenanzahl, NTproBNP=Amino-terminales pro Brain Natriuretic Peptide, AST=Aspartat-Aminotransferase, ALT=Alanin-Aminotransferase.

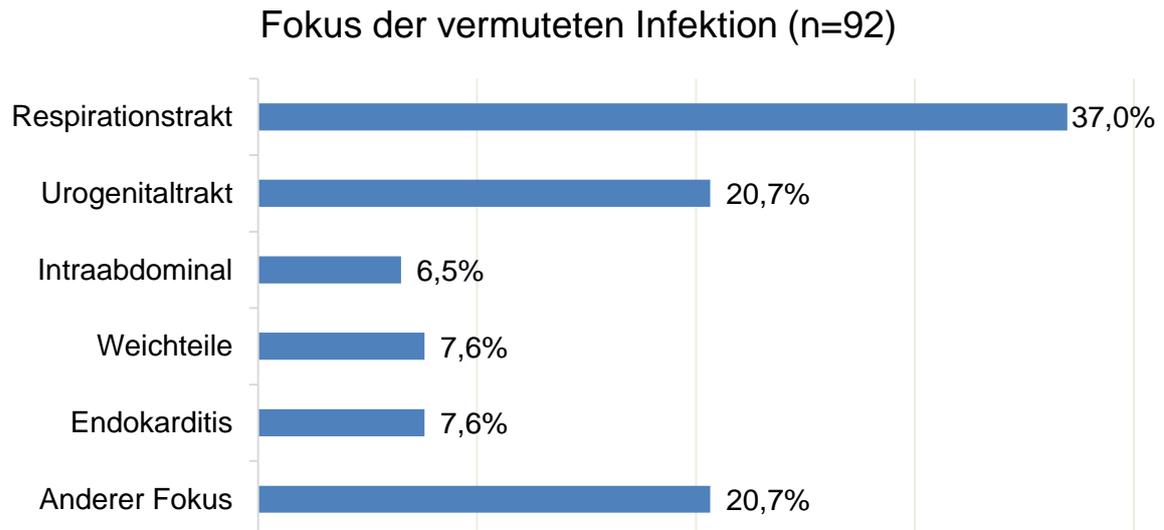


Abbildung 11. Fokus der vermuteten Infektion

Verteilung der Infektionsfokusse aller PatientInnen mit vermuteter Infektion bei Aufnahme. n=Patientenanzahl.

Zusätzlich wurden anhand der in Tabelle 2 in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Kriterien erhoben, ob ein Endorganschaden an Leber, Herz oder Niere vorlag. Anhand dieser Kriterien konnte gezeigt werden, dass 79,6 % der PatientInnen einen Schaden am Organ Herz hatten. Ein Nierenschaden lag bei 50 %, ein Leberschaden bei 33,8 % der PatientInnen vor (vgl. Abbildung 12). An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die verwendeten Kriterien für myokardialen Endorganschaden nicht per se kongruent mit dem klinischen Erscheinungsbild der AHI sind. Schließlich hatten 20,4 % der PatientInnen keinen durch die verwendeten Kriterien messbaren myokardialen Schaden, wurden aber dennoch mit dem klinischen Erscheinungsbild einer AHI auf die HFU aufgenommen.

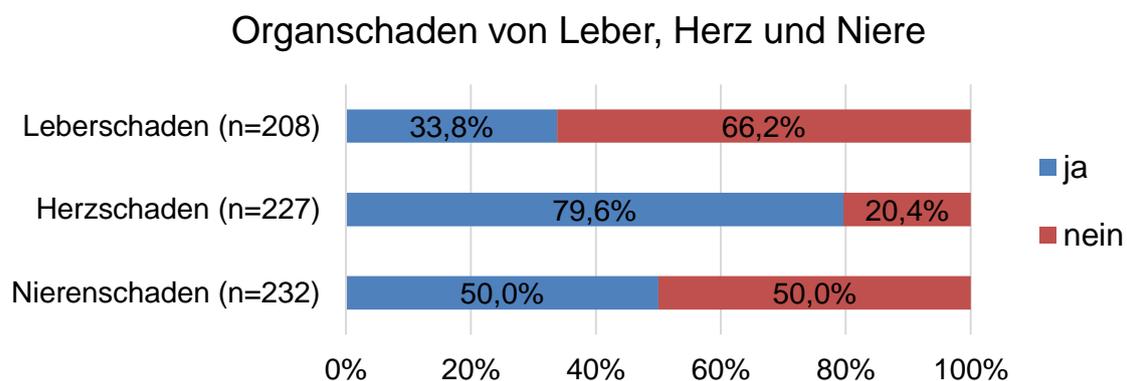


Abbildung 12. Organschaden von Leber, Herz und Niere

Anteile der Schäden an den Organsystemen Leber, Herz und Niere bei Aufnahme. n=Patientenanzahl.

Anhand der Kriterien für die Schäden an den einzelnen Organsystemen konnte schließlich bei 186 PatientInnen eine Einteilung nach dem Vorhandensein und dem Ausmaß des

Organschadens bzw. multiplen Organschadens erfolgen. Lediglich 5,9 % der PatientInnen wiesen keinen Organschaden zum Aufnahmetag auf. Ein einfacher Organschaden konnte bei knapp einem Drittel (32,8 %), doppelter Organschaden bei 39,8 % und dreifacher Organschaden bei 21,5 % dieser PatientInnen nachgewiesen werden (vgl. Abbildung 13).

Multipler Organschaden (n=186)

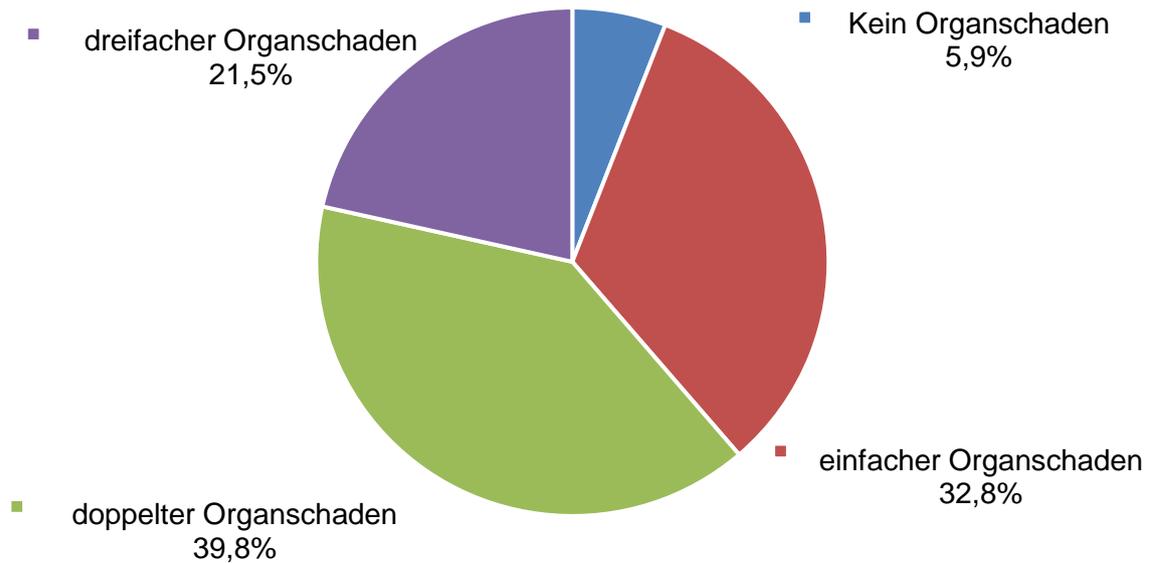


Abbildung 13. Multipler Organschaden

Anteile und Art des Multiplen Organschadens bei Aufnahme. n=Patientenanzahl.

4.1.4 Therapie und klinischer Zustand während des HFU Aufenthalts

Im Laufe des Krankenhausaufenthalts auf der HFU wurden für die PatientInnen verschiedene Therapien notwendig und natürlich war je nach Schweregrad der Erkrankung oder Ansprechen auf die Therapie eine unterschiedliche Behandlungsdauer nötig. Jedoch sind 154 (64,2 %) und damit der Großteil der PatientInnen lediglich bis zu fünf Tagen auf der HFU geblieben. 53 (22,1 %) PatientInnen sind zwischen fünf und zehn Tagen auf der HFU verblieben, wohingegen lediglich 33 (13,7%) der PatientInnen mindestens 11 Tage oder länger stationär auf der HFU aufgenommen waren.

Eine Antibiotikatherapie erhielten 105 (43,7 %) PatientInnen. Die Antibiotikagabe wurde entweder aus therapeutischer oder prophylaktischer Indikation, z.B. bei chirurgischen Eingriffen, gegeben. Während ihres Aufenthaltes auf der HFU erhielten 24 (10 %) PatientInnen Inotropika- oder Vassopressortherapie, und eine Hämodialyse als Nierenersatzverfahren erhielten 19 (7,9 %) PatientInnen (vgl. Tabelle 7).

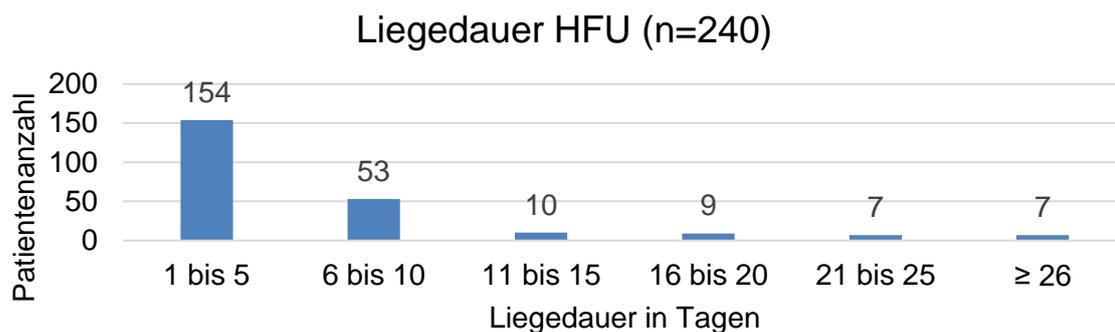


Abbildung 14. HFU Behandlungsdauer

Dauer der Behandlung auf der HFU in Tagen. n=Patientenanzahl, HFU=Heart Failure Unit.

Hinsichtlich der medikamentösen kardiologischen Therapie erhielten die meisten PatientInnen ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptorantagonisten (80,8 %), 87,5 % (201 PatientInnen) der PatientInnen Betablocker. Digitalis spielte hingegen nur eine untergeordnete Rolle (4 PatientInnen, 1,7 %). Der Thrombozytenaggregationshemmer ASS wurde teilweise als Monotherapie oder in Kombination mit Clopidogrel oder Ticagrelor als doppelte Thrombozytenaggregationshemmung gegeben. Als orale Antikoagulation wurden Marcumar (16,3 %) und DOAKs (14,6 %) fast gleich häufig eingenommen (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7. Therapiebedarf auf der HFU

Therapiebedarf (n=240)	n	%
Antibiotikatherapie	105	43,7
Hämodialyse	19	7,9
Inotropika- oder Vasopressortherapie	24	10,0
Medikamentöse Therapie (n=240)		
ACE Hemmer/ AT1-Rezeptor Antagonist	194	80,8
Betablocker	201	87,5
Digitalis	4	1,7
ASS	151	62,9
Clopidogrel	60	25,0
Ticagrelor	64	26,7
Marcumar	39	16,3
DOAK	35	14,6

n=Patientenanzahl, ACE =Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, AT1=Angiotensin-II-Typ1, ASS=Acetylsalicylsäure, DOAK=Direkte Orale Antikoagulantien

Beim Blick auf den Grad des Organschadens im Verlauf des Aufenthalts an Tag drei (\pm 2 Tage) im Vergleich zum Aufnahmetag zeigte sich keine wesentliche Verteilungsveränderung (vgl. Abbildung 15). Anteilig legten zwar PatientInnen mit einfachem bzw. doppeltem Organschaden jeweils etwas von 32,8 % auf 39,6 % bzw. von 39,8 % auf 41,6 % zu, jedoch nahm der Anteil an PatientInnen ohne bzw. mit dreifachem Organschaden von 21,5 % auf 16,8 % bzw. 5,9 % auf 2,0 % ab. Allerdings gelang lediglich

bei 149 PatientInnen an Tag drei (± 2 Tage) (vs. 186 PatientInnen am Aufnahmetag) die Kriterien zur Bestimmung der Endorganschäden komplett anzuwenden. Dies lag u.a. an unvollständigen oder fehlenden Laborkontrollen, u.a. auch da einige PatientInnen nur kurzzeitig auf der HFU waren, bevor sie gebessert entlassen oder verlegt wurden.

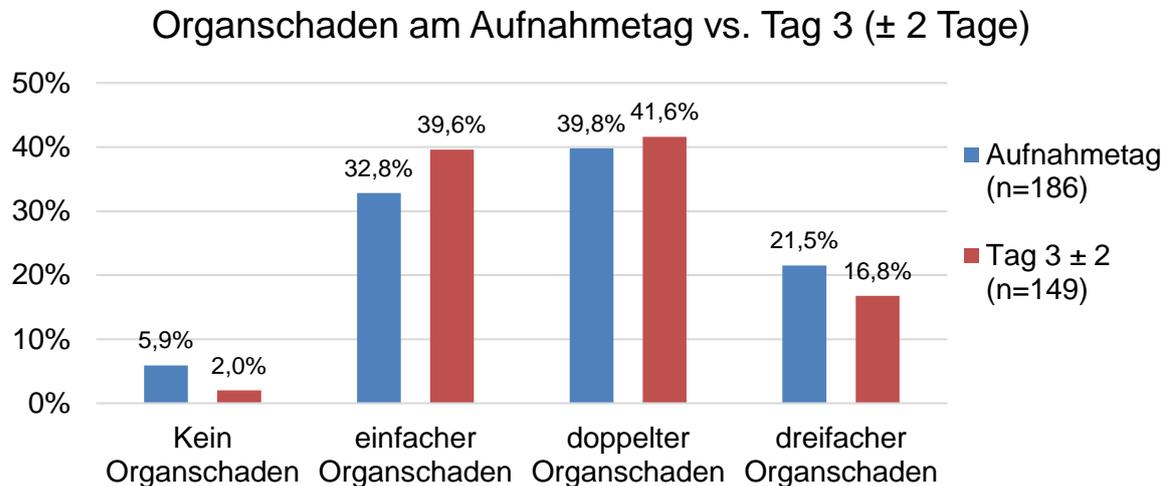


Abbildung 15. Multipler Organschaden am Aufnahmetag vs. an Tag 3 (± 2 Tage)

Anteile und Art des Multiplen Organschadens am Aufnahmetag im Vergleich zum Tag 1 bis 6 des HFU-Aufenthalts. n=Patientenanzahl.

4.1.5 Endpunkte und klinische Aspekte im Follow-up

In dieser Studie wurde ein kombinierter Endpunkt aus *Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* in einem Zeitraum von 30 Tagen gewählt. Dieser Endpunkt wurde von 21,6 % (n=46) der PatientInnen erreicht. Gestorben sind 17 (7,7 %) PatientInnen – zehn an einer kardiovaskulären Ursache, fünf an einer nicht-kardiovaskulären Ursache und zwei aus unbekanntem Grund. Zur *Re-Hospitalisierung wegen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik* kam es bei 34 (16,9 %) der PatientInnen.

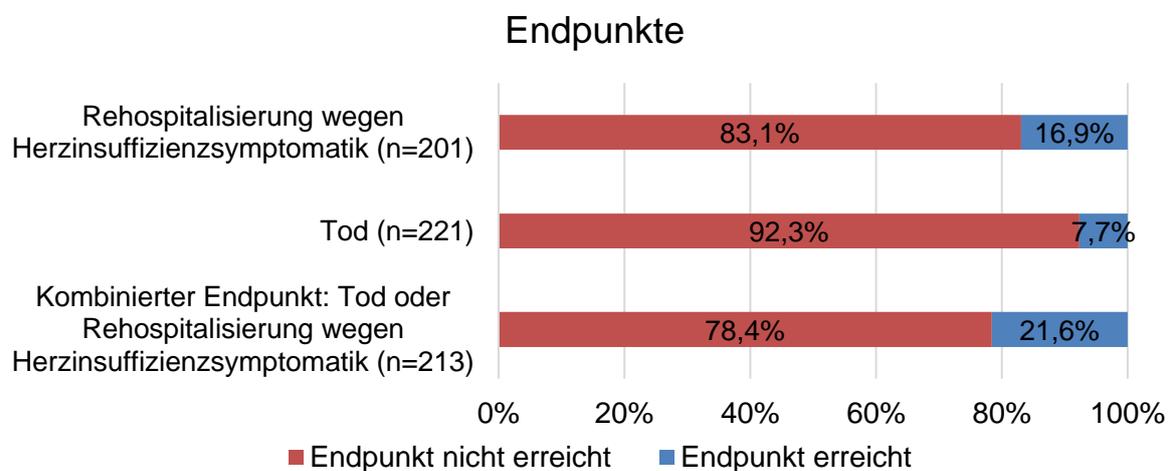


Abbildung 16. Erreichte vs. nicht-erreichte Endpunkte

Anteil der von den PatientInnen im 30-Tage-Follow-up erreichten Endpunkte. n=Patientenanzahl.

Der Gesundheitszustand zum Zeitpunkt des Follow-up wurde einerseits über den Allgemeinzustand und über die CFS erhoben. Der Allgemeinzustand wurde etwa zur Hälfte mit gut (49,2 %) bzw. reduziert (50,8 %) angegeben. Dies spiegelte sich in der CFS wider. So wurden 45,9 % der PatientInnen in die ersten drei Gruppen (*very fit* bis *managing well*) eingeteilt. Die Kategorie *managing well* wurde hier insgesamt am häufigsten getroffen (29,1 %), danach fallen die Anteile der folgenden Gruppen deutlich kleiner aus bis lediglich 2,6 % (n=5) der PatientInnen als *terminally ill* klassifiziert wurden (vgl. Abbildung 17).

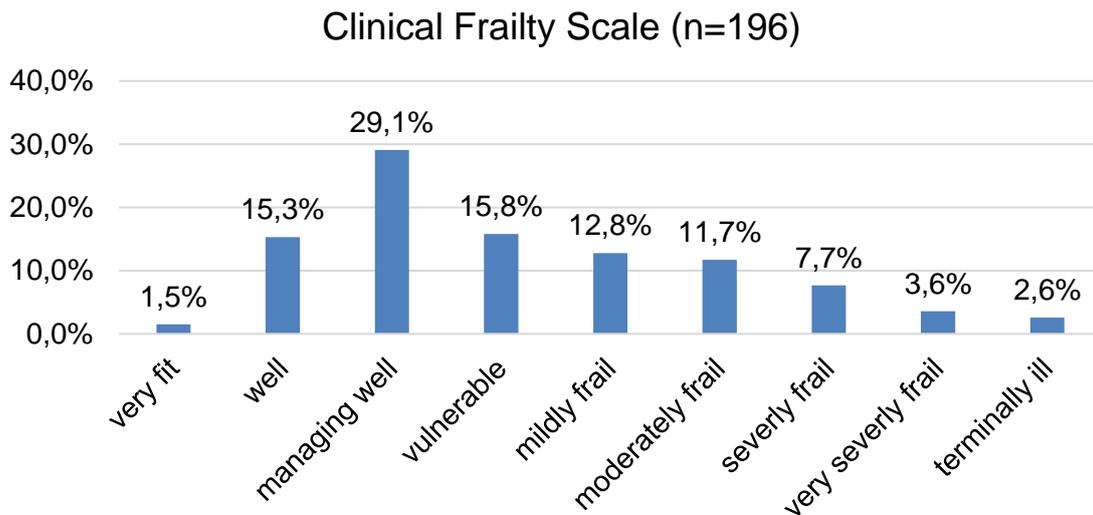


Abbildung 17. Clinical Frailty Scale im Follow up
n=Patientenanzahl.

Während in der Akutsituation der AHI zur Aufnahme auf die HFU noch die NOHRIA-Klassifikation erhoben wurde, ist zum Follow-up die NYHA Klassifikation betrachtet worden. Zum einen aufgrund höherer Dokumentationsraten der NYHA-Klassifikation in den Follow-up Quellen, zum anderen da die PatientInnen idealerweise zum Zeitpunkt des Follow-up sich nicht mehr in einem akuten Stadium ihrer HI befinden und die NOHRIA-Klassifikation entsprechend weniger Bedeutung hätte.

Das prädominierende NYHA-Stadium war das Stadium I mit 78 (40 %) PatientInnen. Diese hatten also keinerlei HI-Symptomatik. In die NYHA-Stadien II und III mit HI-Symptomatik bei leichter bzw. schwerer Belastung gelangten 48 (24 %) bzw. 52 (27 %) PatientInnen. Symptome in Ruhe, entsprechend NYHA IV, hatten 17 (8,7%) PatientInnen.

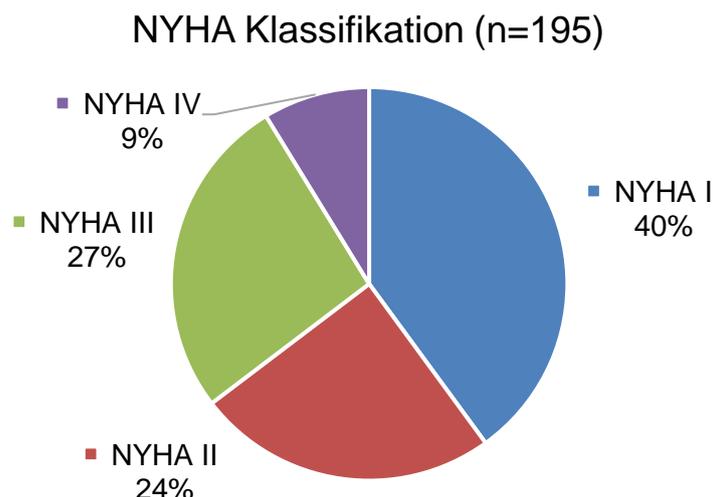


Abbildung 18. NYHA Klassifikation im Follow-up

Anteile der PatientInnen auf die NYHA Klassifikation im Follow-up. n=Patientenanzahl, NYHA=New York Heart Association.

Aufgrund der typischen Kongestion bei einer HI, wurde ebenfalls die Anwesenheit von Flüssigkeitsretention in die Follow-up Parameter aufgenommen. Insgesamt 32,7 % (n=64) der PatientInnen zeigten ein Zeichen der Flüssigkeitsretention. Der klinische Verlauf zwischen der Krankenhausentlassung bis zum Follow-up zeigte, dass 41 (20,6 %) PatientInnen eine Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik erlebten. Eine medizinische Intervention oder Operation jedweder Art war bei 59 (29,1 %) PatientInnen nötig. Ein kardiovaskuläres Ereignis im Sinne eines Schlaganfalls oder Myokardinfarkts trat in diesem Zeitraum nur bei einer bzw. zwei PatientInnen auf (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8. Flüssigkeitsretention und Klinischer Verlauf im Follow-up

	ja		nein	
	n	%	n	%
Klinischer Verlauf seit HFU Aufenthalt				
Kongestion (n=221)	64	32,7	132	67,3%
Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik (n=199)	41	20,6	158	79,4
Myokardinfarkt (n=200)	2	1,0	198	99,0
Schlaganfall (n=199)	1	0,5	198	99,5
Notwendigkeit einer Intervention/OP (n=202)	59	29,1	144	70,9

n= Patientenanzahl, HFU=Heart Failure Unit.

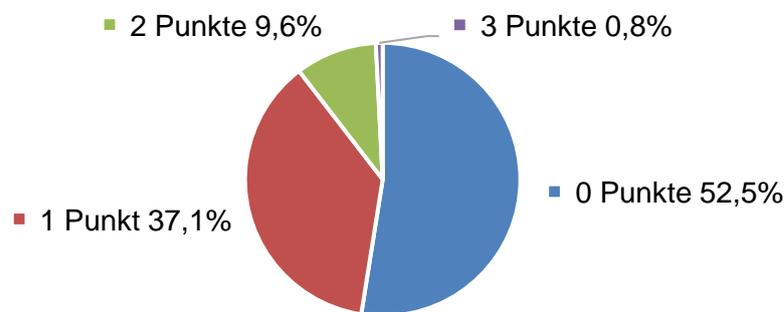
4.2 Patientenverteilung in den Modellen zur Risikostratifizierung

Die drei untersuchten Modelle qSOFA und SOFA Score, sowie die SIRS Kriterien wurden auf Grundlage der erhobenen Daten berechnet. Im Folgenden wird die Verteilung der HFU-PatientInnen auf diese drei Modelle dargestellt.

4.2.1 qSOFA Score

Einen positiven qSOFA Score (≥ 2 Punkte) hatten 10,4 % der PatientInnen. Lediglich zwei (0,8 %) PatientInnen hatten dabei einen qSOFA Score von drei Punkten, und 23 (9,6%) der PatientInnen einen Scorewert von zwei Punkten. Knapp über die Hälfte der untersuchten PatientInnen (52,5 %) hingegen erfüllten kein Kriterium des qSOFA Scores und hatten entsprechend null Punkte. Ein Punkt im qSOFA Score hatten folglich 37,1 % der PatientInnen zur Aufnahme.

Verteilung im qSOFA Score (n=240)



Positive qSOFA Score Kriterien

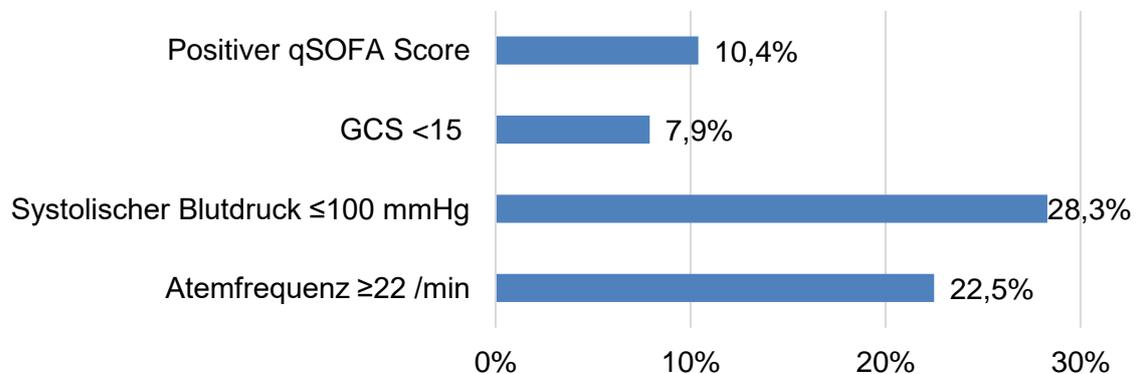


Abbildung 19. Punkteverteilung qSOFA Score

Verteilung der PatientInnen auf die qSOFA Kriterien (unten) und auf den qSOFA Score (oben).
n=Patientenanzahl, qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment, GCS=Glasgow Coma Scale.

In Bezug auf die einzelnen Kriterien des qSOFA Scores fällt auf, dass der erniedrigte systolische Blutdruck ≤ 100 mmHg mit 68 (28,3 %) und die erhöhte Atemfrequenz ≥ 22 /min bei 54 (22,5 %) PatientInnen deutlich häufiger erfüllt wurden, als das Kriterium des alterierten mentalen Status. Dieses Kriterium, gemessen über den GCS < 15, erfüllten nämlich lediglich 19 (7,9 %) PatientInnen.

4.2.2 SOFA Score

Die Verteilung auf den SOFA Score am Aufnahmetag ist in Abbildung 20 dargestellt. Die meisten PatientInnen (86,8 %) hatten einen SOFA Punktwert zwischen null und sechs. In den anderen beiden Kategorien mit sieben bis neun Punkten bzw. zehn bis zwölf Punkten fanden sich dagegen nur 8,7 % respektive 8,0 % der PatientInnen. Bei 3,7% der PatientInnen fehlte die vollständige Bepunktung im SOFA Score und wurden somit als fehlend ausgewiesen. Diese gehen auf fehlende Messwerte bei der Bewertung der Leber- und Nierenfunktion von einigen wenigen PatientInnen zurück.

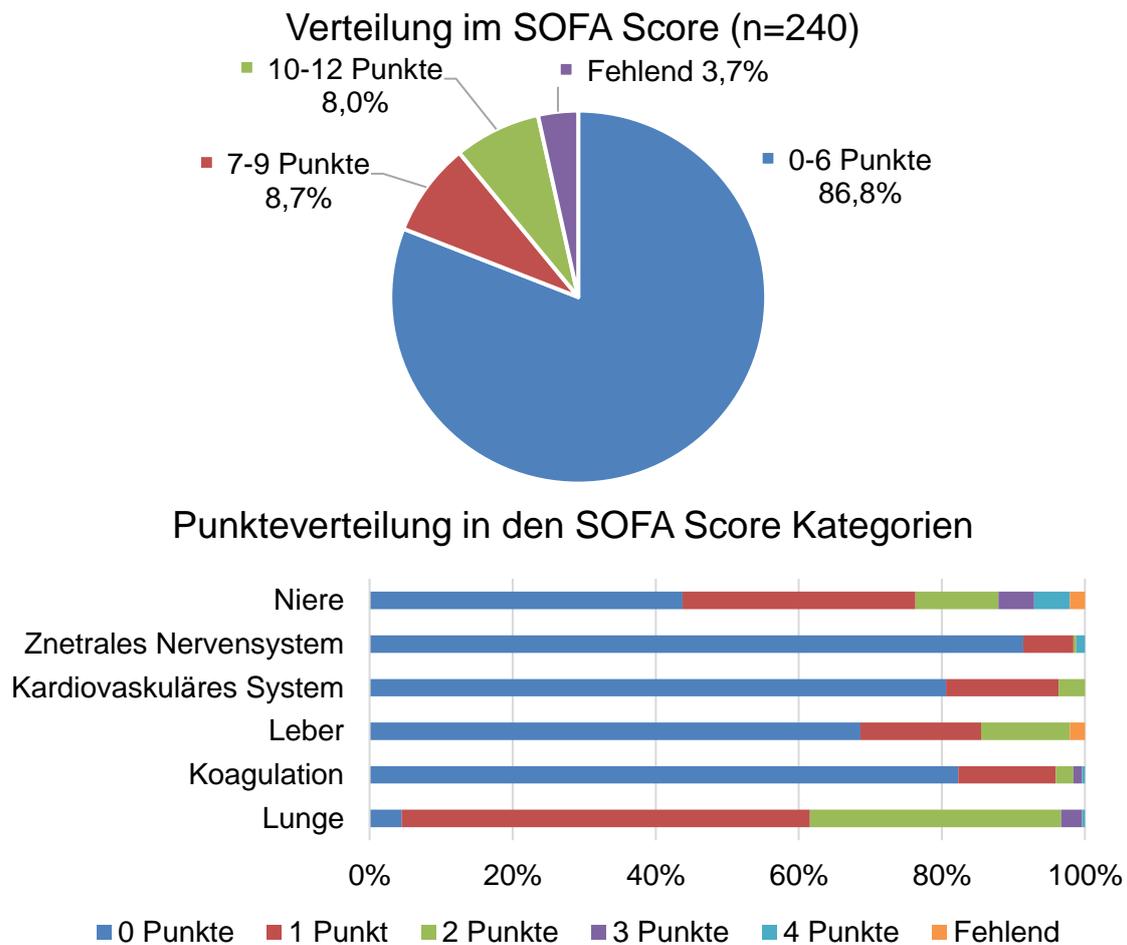


Abbildung 20. Punkteverteilung SOFA Score

Verteilung der PatientInnen auf die SOFA Kriterien (unten) und auf den SOFA Score (oben).
n=Patientenanzahl, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment.

Im Balkendiagramm der Abbildung 20 fällt zusätzlich auf, dass insbesondere die Organsysteme der Lunge und der Niere für höhere Punktwerte sorgten. Dahingegen hatten über 80 % der PatientInnen im kardiovaskulären System keine über den SOFA gemessene Organdysfunktion. Eine Organdysfunktion der Blutgerinnung wurde ebenfalls nur bei 17,8 %, und die der Leber bei 31,4 % der PatientInnen festgestellt. Analog zum qSOFA Score

zeigten sich wenige PatientInnen mit einer Organdysfunktion des zentralen Nervensystems – diese Kategorie wurde schließlich ebenfalls über den alterierten GCS bepunktet.

4.2.3 SIRS Kriterien

Die SIRS Kriterien wurden insgesamt von 27,1 % der PatientInnen erfüllt (≥ 2 einzelne Kriterien). Die meisten dieser PatientInnen – nämlich 21,3 % aller PatientInnen – erfüllten dabei zwei Kriterien. Drei der SIRS Kriterien wurden von insgesamt 5,4 %, alle vier Kriterien allerdings nur von einem Patienten (0,4 %) erfüllt. Diejenigen PatientInnen, welche die SIRS Kriterien nicht erfüllten, hatten zu ähnlichen Teilen keines oder eins der einzelnen SIRS Kriterien erfüllt. In Hinblick auf die Erfüllung der einzelnen Merkmale zeigte sich, dass das Kriterium der Hyper-/Hypothermie mit 12,5 % am seltensten, die erhöhte Atemfrequenz bzw. Hypokapnie mit 34,5% am häufigsten zu finden war. (vgl. Abbildung 21)

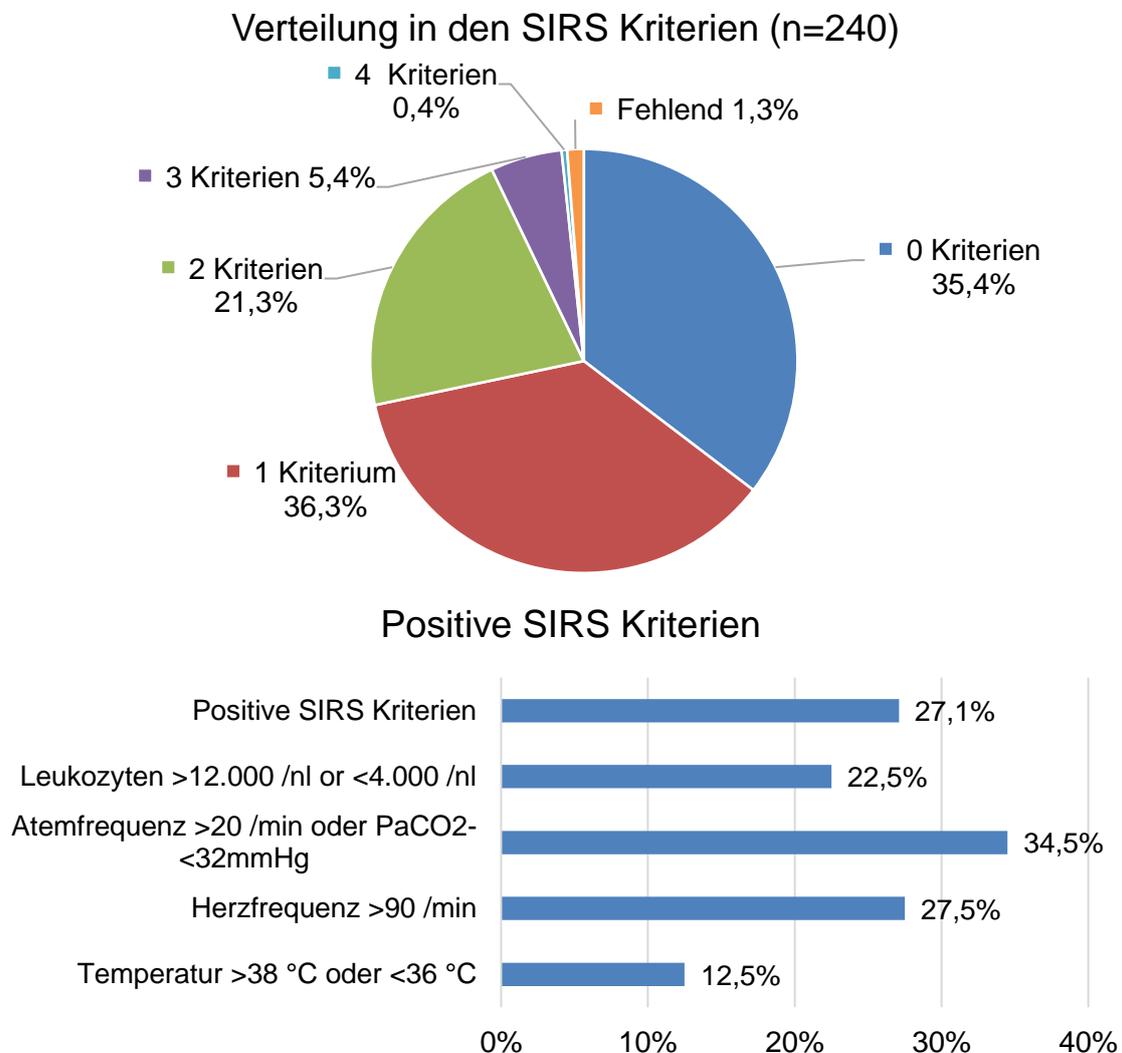


Abbildung 21. Verteilung auf die SIRS Kriterien

Verteilung der PatientInnen auf die einzelnen SIRS Kriterien (unten) und auf das Gesamtmodell der SIRS Kriterien (oben). n=Patientenanzahl, SIRS=Systemic Inflammatory Response Syndrome.

4.3 Risikostratifizierung

Die Risikostratifizierung wurde zunächst für den qSOFA Score durchgeführt. Zudem wurden verschiedene Grenzwerte des qSOFA Scores hinsichtlich ihrer prädiktiven Aussagekraft bewertet. Zuletzt wurde der qSOFA Score noch mit dem SOFA Score und SIRS Kriterien verglichen.

4.3.1 Risikostratifizierung anhand des qSOFA Scores

Der qSOFA Score hat bei HFU-PatientInnen mit AHI in dieser Studie sowohl zur Aufnahme, während des HFU-Aufenthalts, als auch im 30-Tage-Follow-up eine Aussagekraft hinsichtlich Krankheitsschwere und klinischem Outcome. Dies wird im Folgenden genauer dargestellt.

4.3.1.1 qSOFA Score und Aufnahmeparameter

Zur Aufnahme fiel auf, dass der mittlere qSOFA Wert signifikant höher war bei PatientInnen, welche mindestens ein doppelten (\bar{x} 0,64 \pm 0,67 SD vs. \bar{x} 0,44 \pm 0,6 SD mit $p=0,04$) bzw. dreifachen Endorganschaden hatten (\bar{x} 0,72 \pm 0,8 SD vs. \bar{x} 0,5 \pm 0,61 SD, mit $p=0,013$).

Tabelle 9. qSOFA Score und Aufnahmeparameter

qSOFA Score und ...		Deskriptiv					U - Test
		n	Median	IQR	\bar{x}	SD	p
... Geschlecht	männlich	176	0	1	0,58	0,71	0,654
	weiblich	64	1	1	0,61	0,68	
... bekannte CHI	ja	117	1	1	0,68	0,76	0,116
	nein	123	0	1	0,5	0,62	
... \geq doppelter Organschaden	ja	114	1	1	0,64	0,67	0,04
	nein	72	0	1	0,44	0,6	
... dreifacher Organschaden	ja	40	1	1	0,8	0,72	0,013
	nein	146	0	1	0,5	0,61	
... kardiogener Schock bei Aufnahme	ja	28	1	1	1,14	0,59	<0,001
	nein	212	0	0	0,51	0,68	
... LVEF < 55 % (red. LVEF)	ja	151	1	1	0,62	0,71	0,067
	nein	58	0	1	0,43	0,62	
... LVEF \leq 30% (hochgradig red. LVEF)	ja	71	1	1	0,76	0,73	0,003
	nein	138	0	1	0,47	0,65	
... vermutete Infektion	ja	92	1	1	0,84	0,77	<0,001
	nein	148	0	1	0,43	0,6	

n=Patientenanzahl, *IQR*=Interquartilenabstand, \bar{x} =Mittelwert, *SD*=Standardabweichung, *qSOFA*=quick Sequential Organe Failure Assessment, *CHI*=Chronische Herzinsuffizienz, *LVEF*=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, *red.*=reduziert..

Mit hoher Signifikanz zeigte sich außerdem zur Aufnahme, dass PatientInnen mit einem kardiogenen Schock und hochgradig reduzierter LVEF \leq 30 % höhere mittlere qSOFA-

Werte hatten. So wurde bei den PatientInnen mit einem kardiogenen Schock bzw. einer hochgradig reduzierten LVEF ein mittlerer qSOFA Wert von 1,14 (\pm 0,59 SD) bzw. 0,76 (\pm 0,73 SD) gemessen. Bei PatientInnen hingegen ohne kardiogenen Schock bzw. ohne hochgradig reduzierten LVEF wurde lediglich ein mittlerer qSOFA Wert von 0,51 (\pm 0,68 SD) bzw. 0,47 (\pm 0,65 SD) gemessen ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,003$). Auch bei PatientInnen mit einer vermuteten Infektion bei Aufnahme wurde ein hoch signifikanter Unterschied in den Mittelwerten des qSOFA Scores gefunden (\bar{x} 0,84 \pm 0,77 SD vs. \bar{x} 0,43 \pm 0,6 SD mit $p < 0,001$). Dahingegen wurde bezüglich des Geschlechts, aber auch bezüglich der Anwesenheit einer vorbeschriebenen bekannten CHI oder einer reduzierten LVEF $< 55\%$ kein signifikanter Unterschied der qSOFA Mittelwerte festgestellt. (vgl. Tabelle 9)

4.3.1.2 qSOFA Score und Parameter aus dem HFU Aufenthalt

Höhere mittlere qSOFA Werte aus der Aufnahme konnten ebenfalls mit einem schlechteren klinischen Zustand während des HFU Aufenthalts assoziiert werden – gemessen an Endorganschäden an Tag 3 (\pm 2 Tage) und am Therapiebedarf im HFU-Aufenthalt. Wie zur Aufnahme (vgl. Abschnitt 4.1.3) wurden so an Tag 3 (\pm 2 Tage) des HFU Aufenthalts ebenfalls höhere qSOFA Werte bei PatientInnen mit doppeltem Endorganschaden (\bar{x} 0,7 \pm 0,72 SD vs. \bar{x} 0,39 \pm 0,58 SD mit $p = 0,005$) bzw. dreifachem Endorganschaden gemessen (\bar{x} 1 \pm 0,82 SD vs. \bar{x} 0,48 \pm 0,62 SD mit $p = 0,002$). Mit Blick auf die Therapie mit vasoaktiven Substanzen wie Inotropika oder Vasopressoren bzw. mit Antibiotika, stellten sich ebenfalls erhöhte qSOFA Mittelwerte bei jenen PatientInnen ein, bei denen der klinische Zustand es nötig machte, diese Therapien zu verabreichen. PatientInnen mit notwendiger Inotropika- oder Vasopressorthherapie hatten so einen signifikant höheren mittleren qSOFA Wert ($p < 0,001$) von 1,08 (\pm 0,72 SD) gegenüber 0,53 (\pm 0,67 SD) bei PatientInnen ohne diesen Therapiebedarf. Bei der Antibiotikatherapie wurde ebenfalls ein Unterschied mit hohem Signifikanzniveau ($p < 0,001$) festgestellt. (vgl. Tabelle 10)

Tabelle 10. qSOFA Score und Parameter aus dem HFU Aufenthalt

qSOFA Score und ...		Deskriptiv					U - Test p
		n	Median	IQR	\bar{x}	SD	
... \geq doppelter Organ- schaden (Tag 3 \pm 2 Tage)	ja	87	1	1	0,7	0,72	0,005
	nein	62	0	1	0,39	0,58	
... dreifacher Organ- schaden (Tag 3 \pm 2 Tage)	ja	25	1	2	1	0,82	0,002
	nein	125	0	1	0,48	0,62	
... Inotropika oder Vaso- pressoren im Aufenthalt	ja	24	1	0	1,08	0,72	<0,001
	nein	216	0	1	0,53	0,67	
... Antibiotikatherapie im Aufenthalt	ja	105	1	1	0,8	0,75	<0,001
	nein	135	0	1	0,42	0,6	

n=Patientenanzahl, *IQR*=Interquartilenabstand, \bar{x} =Mittelwert, *SD*=Standardabweichung, *qSOFA*=quick Sequential Organe Failure Assessment, *LVEF*=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

4.3.1.3 qSOFA Score und Follow-up Parameter

Im Follow-up zeigten sich hinsichtlich des kombinierten Endpunktes *Tod oder Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* und den beiden einzelnen Endpunkten *Tod* und *Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* ebenfalls Unterschiede in den qSOFA Scorewerten.

So erreichten beispielsweise von allen PatientInnen mit null qSOFA Punkten lediglich 14,3 % den kombinierten Endpunkt, wohingegen bei allen PatientInnen mit zwei qSOFA Punkten bereits 42,1 % und bei allen PatientInnen mit drei qSOFA Punkten sogar alle den kombinierten Endpunkt erreichten. Hier muss allerdings einschränkend erwähnt werden, dass entsprechend der qSOFA Verteilung aus Abschnitt 4.2.1 die Anzahl an PatientInnen pro qSOFA Punktgruppe deutlich variierte und mitunter sehr klein war. So gab es lediglich 19 bzw. zwei PatientInnen mit einem qSOFA Punktwert von zwei bzw. drei.

Im Gruppenvergleich konnte die beschriebene Tendenz ebenfalls statistisch dargestellt werden (vgl. Tabelle 11). So wurden mit hoher Signifikanz höhere qSOFA Mittelwerte bezüglich des Erreichens des kombinierten Endpunktes beobachtet (\bar{x} 0,91 \pm 0,84 SD vs. \bar{x} 0,49 \pm 0,62 SD mit $p=0,001$). Auch verstorbene PatientInnen zeigten zur Aufnahme mit hohem Signifikanzniveau ($p=0,001$) höhere qSOFA Werte, wohingegen PatientInnen, welche eine *Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* im Follow-up Zeitraum erfuhren, nur einen knapp signifikant erhöhten qSOFA Wert zeigten ($p=0,05$). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied bei PatientInnen, welche einen reduzierten gegenüber einem guten Allgemeinzustand aufwiesen ($p=0,061$).

Tabelle 11. qSOFA Score und Follow-up Parameter

qSOFA Score und ...		Deskriptiv					U - Test p
		n	Median	IQR	\bar{x}	SD	
... Kombierter Endpunkt: Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik	ja	46	1	1	0,91	0,84	0,001
	nein	167	0	1	0,49	0,62	
... Tod	ja	17	1	1	1,18	0,81	0,001
	nein	204	0	1	0,53	0,66	
... Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik	ja	34	1	1	0,76	0,78	0,05
	nein	167	0	1	0,49	0,62	
... Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik	ja	41	1	1	0,78	0,79	0,021
	nein	158	0	1	0,47	0,61	
... Allgemeinzustand	red.	97	1	1	0,61	0,68	0,061
	gut	100	0	1	0,44	0,63	

n=Patientenanzahl, *IQR*=Interquartilenabstand, \bar{x} =Mittelwert, *SD*=Standardabweichung, *qSOFA*=quick Sequential Organe Failure Assessment, *LVEF*=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, *red.*=reduziert.

Mithilfe der ROC Analyse in Abbildung 22 und den zugehörigen AUC in Tabelle 12 ließ sich die prognostische Aussagekraft des qSOFA Scores bezüglich der drei Endpunkte ebenso erkennen. Die größte Vorhersagekraft hatte der qSOFA Score für die Mortalität mit einer AUC von 0,706 (95%-KI: 0,575 - 0,836, $p=0,006$). Mit einer AUC von 0,625 (95%-KI: 0,529 - 0,722, $p=0,012$) hatte der qSOFA Score ebenfalls eine signifikante Aussagekraft bezüglich der Vorhersage des kombinierten Endpunktes. Für den Endpunkt *Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* hingegen erreichte der qSOFA Score mit einer AUC 0,585 (95%-KI: 0,475 - 0,695, $p=0,13$) eine schlechtere Vorhersagekraft, die unter dem Signifikanzniveau lag.

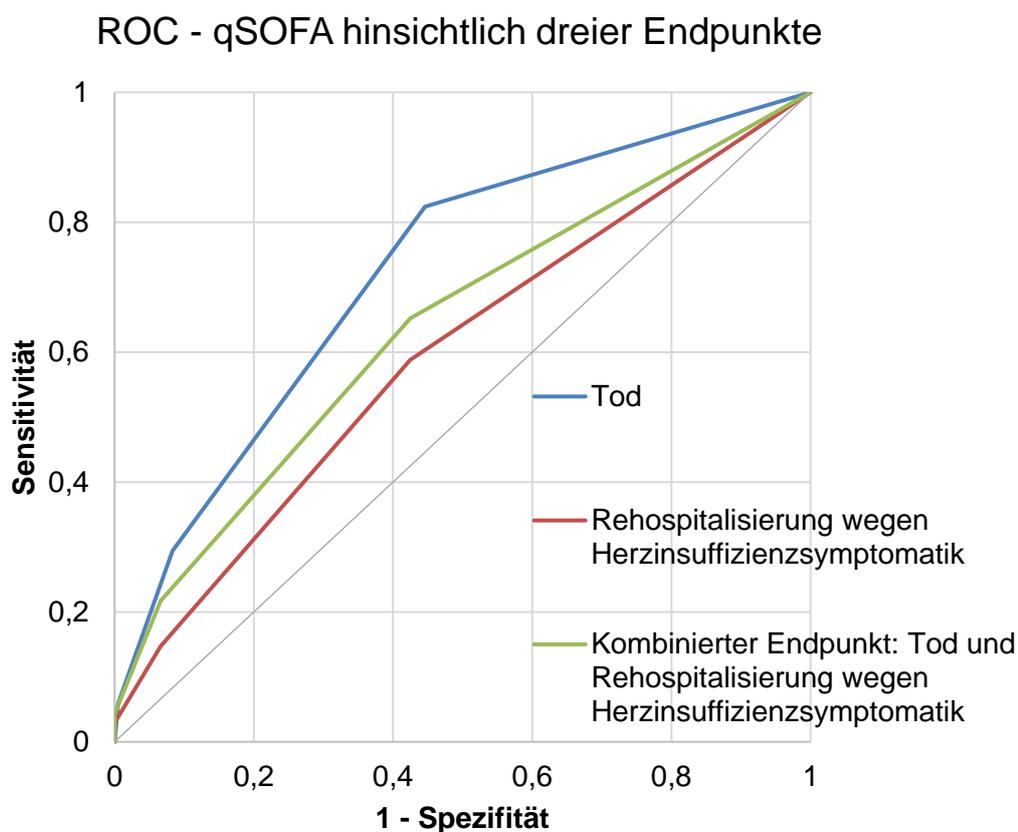


Abbildung 22. ROC Kurven - qSOFA hinsichtlich der Endpunkte

ROC Kurve des qSOFA Scores hinsichtlich der Endpunkte Tod, Re-Hospitalisierung bzw. des kombinierten Endpunktes. ROC=Receiver Operation Characteristic, qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment.

Tabelle 12. AUC der qSOFA ROC

	AUC	Standardfehler	95%-KI	p Wert
Tod	0,706	0,066	0,575 - 0,836	0,006
Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik	0,585	0,056	0,475 - 0,695	0,13
Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik	0,625	0,049	0,529 - 0,722	0,012

AUC=Area under the Curve, qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment, ROC=Receiver Operation Characteristic, 95%-KI=95%-Konfidenzintervall.

4.3.2 qSOFA Grenzwert

Mithilfe des *Youden Index J* ($J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$) wurde sowohl für den kombinierten Endpunkt als auch für die beiden einzelnen Endpunkte der qSOFA Grenzwert von einem Punkt als optimal bestimmt (vgl. Tabelle 13). Bezüglich des Endpunktes *Tod* ergab sich für den Grenzwert von einem qSOFA Punkt so ein *Youden Index J* von 0,351 (Sensitivität 81 %, Spezifität 54 %) vs. ein *Youden Index J* von 0,164 (Sensitivität 25 %, Spezifität 91 %) für den Grenzwert von zwei Punkten. Bezüglich des Endpunktes *Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* ergab sich der *Youden Index J* von 0,162 (Sensitivität 61 %, Spezifität 56 %) vs. 0,078 (Sensitivität 15 %, Spezifität 93 %), beim kombinierten Endpunkt von 0,215 (Sensitivität 66 %, Spezifität 56 %) vs. 0,131 (Sensitivität 21 %, Spezifität 93 %).

Auch der Positive Prädiktive Wert (Positive predictive value, PPV) und der Negative Prädiktive Wert (negative predictive value, NPV) hatten bezüglich des Grenzwertes von einem Punkt ein ausgewogeneres Verhältnis. So erreichten die NPV für den 2-Punkt-Grenzwert zwar sehr hohe Werte zwischen 78 % und 92 %, jedoch bei einem geringen PPV von 15 % bis 57 %. Beim 1-Punkt-Grenzwert verschoben sich die Werte zwar zuungunsten des NPV, jedoch zugunsten des PPV, sodass sich schlussendlich eine ausgeglichene Balance darstellte (vgl. Tabelle 13)

Tabelle 13. Vergleich der qSOFA Grenzwerte

qSOFA Grenzwert 1 vs. 2 Punkte		Youden			PPV	NPV
		Sensitivität	Spezifität	Index J		
Tod	1 Punkt	0,813	0,538	0,351	0,834	0,554
	2 Punkte	0,250	0,914	0,164	0,294	0,917
Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik	1 Punkt	0,606	0,556	0,162	0,588	0,575
	2 Punkte	0,152	0,926	0,078	0,147	0,934
Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik	1 Punkte	0,659	0,556	0,215	0,652	0,575
	2 Punkte	0,205	0,926	0,131	0,571	0,784

qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment, PPV=Positiv Prädiktiver Wert, NPV=Negativ Prädiktiver Wert.

Abbildung 23 bezieht sich auf den 1-Punkte-Grenzwert des qSOFA Scores und vergleicht die Anteile der PatientInnen, welche die dargestellten Outcomeparameter im Follow-up erreichten. Dabei ist die Patientengruppe mit null qSOFA Punkten blau dargestellt und die

Patientengruppe ≥ 1 qSOFA Punkten rot dargestellt. Es zeigt sich, dass PatientInnen mit ≥ 1 qSOFA Punkten im Follow-up ein schlechteres Outcome hinsichtlich der untersuchten Parameter hatten. So erreichten beispielsweise 29,7 % dieser PatientInnen und dagegen nur 14,3 % der PatientInnen mit null qSOFA Punkten den kombinierten Endpunkt (OR= 2,58 und $p=0,006$). Auch beklagten diese PatientInnen öfter ein höheres NYHA Stadium von III oder IV (OR=2,43 und $p=0,005$). Zwar stellte sich auch ein Unterschied bei den Parametern *Tod*, *Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik* und *Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* ein, jedoch erwies sich der Unterschied lediglich beim Endpunkt *Tod* von 13,3 % vs. 2,6 % ($p=0,003$) als signifikant. Die Unterschiede der Parameter *Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik* und *Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* blieben knapp nicht signifikant ($p=0,082$ bzw. $p=0,055$).

qSOFA Grenzwert ≥ 1 im Follow-up

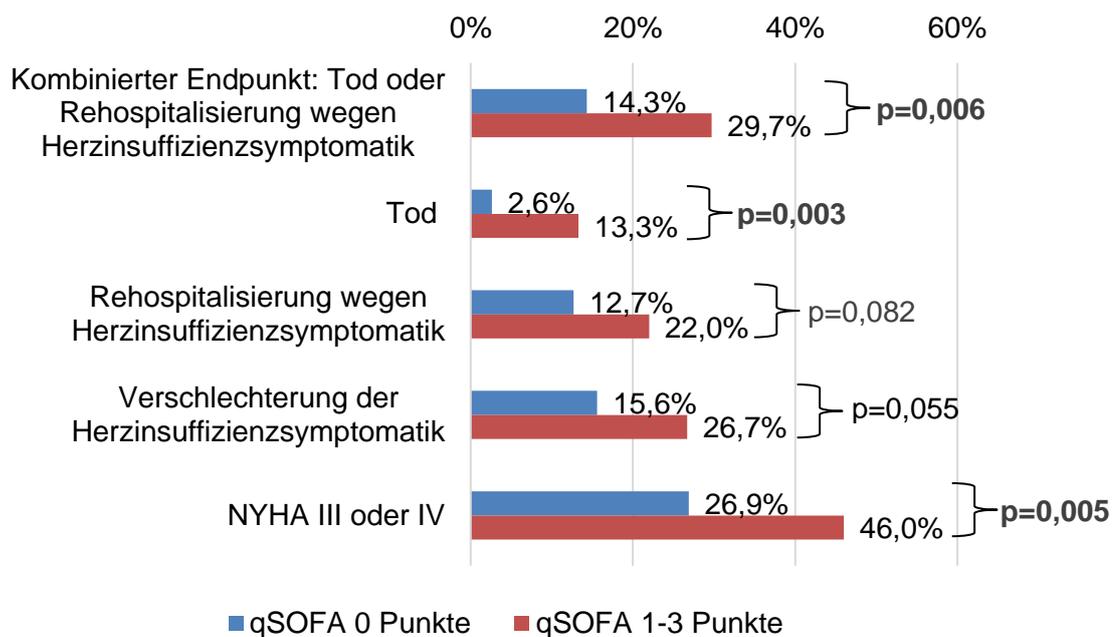


Abbildung 23. qSOFA Grenzwert ≥ 1 Punkt und Outcome im Follow-up

Verteilung von Outcomeparametern aus dem Follow-up bei einem qSOFA Grenzwert von ≥ 1 Punkten. qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment, NYHA= New York Heart Association.

Auch zur Aufnahme und im HFU Aufenthalt fiel auf, dass PatientInnen mit ≥ 1 qSOFA Punkten einen schlechteren klinischen Zustand aufwiesen und mehr therapeutische Unterstützung benötigten (vgl. Tabelle 14). So waren diese PatientInnen häufiger von einem Organschaden von Leber, Herz und Niere sowohl zur Aufnahme (OR=1,84 und $p=0,044$), als auch an Tag drei (± 2 Tage) des HFU Aufenthalts (OR=2,62 und $p=0,005$) betroffen. Zusätzlich zeigten diese PatientInnen zur Aufnahme öfter eine hochgradig

reduzierte LVEF (OR=2,40 und p=0,003) und häufiger ein NOHRIA Profil B, C oder L (OR=4,02 und p<0,001). Im Verlauf des HFU-Aufenthalts benötigten sie außerdem häufiger eine vasoaktive Therapie mit Inotropika oder Vasopressoren (OR=7,14 und p<0,001)

Tabelle 14. qSOFA Grenzwert ≥ 1 Punkt und Parameter aus Aufnahme, HFU-Aufenthalt und Follow-up

	qSOFA 0 Punkte		qSOFA 1-3 Punkte		Chi ²	p	OR	95%-KI
	n	%	n	%				
Bei Aufnahme								
\geq doppeltes Organversagen	52	54,2	63	66,3	4,20	0,044	1,84	1,01-3,33
dreifaches Organversagen	14	14,6	27	29,3	5,60	0,014	2,43	1,18-5,01
LVEF \leq 30% (hochgradig reduzierte LVEF)	28	25,0	43	44,3	8,70	0,003	2,40	1,34-4,30
NOHRIA B, C oder L	28	22,2	60	52,6	23,80	<0,001	4,02	2,30-6,99
Während des HFU Aufenthalts								
\geq doppeltes Organversagen (Tag 3 \pm 2 Tage)	38	48,1	51	70,8	7,30	0,005	2,62	1,34-5,14
dreifaches Organversagen (Tag 3 \pm 2 Tage)	7	8,9	20	27,8	7,60	0,002	3,96	1,56-10,04
Inotropika oder Vasopressoren im Aufenthalt	4	3,2	20	17,5	13,70	<0,001	7,14	2,38-21,42
Follow-up								
Kombinierter Endpunkt: Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik	16	14,3	30	29,7	7,50	0,006	2,58	1,31-5,08
Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik	14	12,7	20	22,0	3,00	0,082	2,00	0,95-4,20
Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik	17	15,6	24	26,7	3,7	0,055	2,02	1,01-4,03
NYHA III oder IV	29	26,9	40	46,0	7,70	0,005	2,43	1,34-4,41

n=Patientenanzahl, qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment, OR=Odds Ratio, HFU=Heart Failure Unit, LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, 95%-KI=95%-Konfidenzintervall, NYHA=New York Heart Association.

4.3.3 Vergleich der Risikostratifizierung des qSOFA mit SOFA und SIRS

Um einen Vergleich der prädiktiven Aussagekraft des qSOFA Scores mit der Aussagekraft vom SOFA Score und den SIRS Kriterien anzustellen, wurden für die drei zu vergleichenden Modelle und die drei Endpunkte (*Tod, Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik, kombinierter Endpunkt*) jeweils ROC-Analysen berechnet. Im Folgenden werden diese ROC Analysen und der Vergleich der drei Modelle besprochen.

4.3.3.1 Kombiniertes Endpunkt: Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik

In Abbildung 24 ist die ROC-Kurve hinsichtlich des kombinierten Endpunktes *Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* und in Tabelle 15 die zugehörige AUC-Berechnung zu sehen. Graphisch über die ROC-Kurve lässt sich kein fundamentaler Unterschied in der Vorhersagekraft der drei Modelle bezüglich dieses Endpunktes erkennen. Auch die AUC für den qSOFA Score (AUC: 0,625; 95%-KI: 0,529 – 0,722; p=0,012) differierte nicht maßgeblich von der AUC des SOFA Scores (AUC: 0,664; 95%-KI: 0,564 – 0,764; p=0,001) und der SIRS Kriterien (AUC: 0,630; 95%-KI: 0,536 – 0,723; p=0,009).

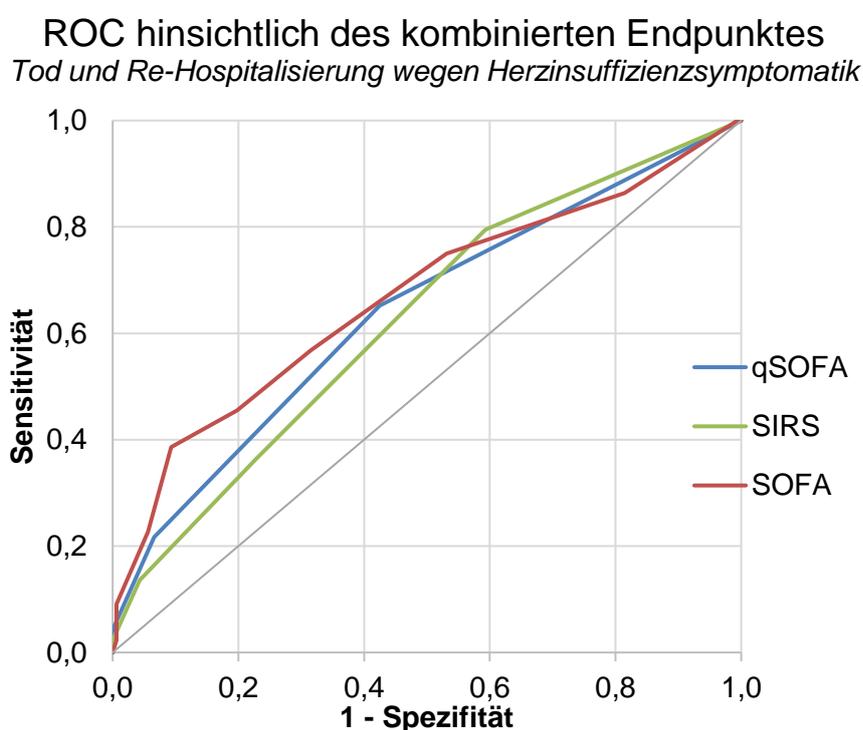


Abbildung 24. ROC von qSOFA, SOFA und SIRS hinsichtlich des kombinierten Endpunktes *Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik*

ROC Kurve hinsichtlich des kombinierten Endpunktes vom qSOFA und SOFA Score sowie der SIRS Kriterien. ROC=Receiver Operation Characteristic, qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment, SIRS=Systemic Inflammatory Response Syndrome.

Tabelle 15. AUC der ROC von qSOFA, SOFA und SIRS hinsichtlich des kombinierten Endpunktes *Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik*

	AUC	Standardfehler	95%-KI	p Wert
qSOFA	0,625	0,049	0,529 - 0,722	0,012
SOFA	0,664	0,051	0,564 - 0,764	0,001
SIRS	0,630	0,048	0,536 - 0,723	0,009

AUC=Area under the Curve, qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment, SIRS=Systemic Inflammatory Response Syndrome, ROC=Receiver Operation Characteristic, 95%-KI=95%-Konfidenzintervall.

4.3.3.2 Endpunkt: Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik

Auch bezüglich des alleinigen Endpunktes *Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* (vgl. Abbildung 25 und Tabelle 16) konnten keine bedeutenden Unterschiede gefunden werden. Die AUC für den qSOFA Score lag bei 0,585 (95%-KI: 0,475 – 0,695; p=0,13), die AUC vom SOFA Score bzw. den SIRS Kriterien etwas höher bei 0,627; (95%-KI: 0,513 – 0,741; p=0,023) bzw. 0,617 (95%-KI: 0,516 – 0,718; p=0,037). Hier fiel lediglich auf, dass die prädiktive Aussagekraft aller dreier Modelle geringer ausfiel als beim kombinierten Endpunkt oder auch beim Endpunkt *Tod* alleine (vgl. Tabelle 15 und Tabelle 17).

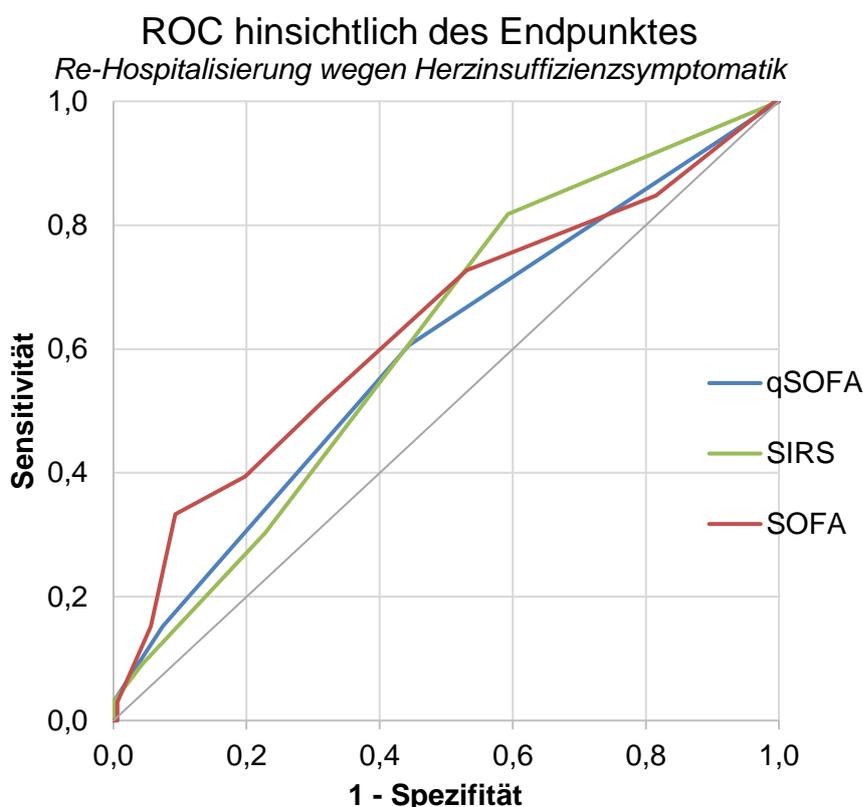


Abbildung 25. ROC von qSOFA, SOFA und SIRS hinsichtlich Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik

ROC Kurve hinsichtlich des Endpunktes Re-Hospitalisierung vom qSOFA und SOFA Score sowie der SIRS Kriterien. ROC=Receiver Operation Characteristic, qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment, SIRS=Systemic Inflammatory Response Syndrome.

Tabelle 16. AUC der ROC von qSOFA, SOFA und SIRS hinsichtlich Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik

	AUC	Standardfehler	95%-KI	p Wert
qSOFA	0.585	0.056	(0,475 - 0,695)	0.130
SOFA	0.627	0.052	(0,513 - 0,741)	0.023
SIRS	0.617	0.058	(0,516 - 0,718)	0.037

AUC=Area under the Curve, qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment, SIRS=Systemic Inflammatory Response Syndrome, ROC=Receiver Operation Characteristic. 95%-KI=95%-Konfidenzintervall.

4.3.3.3 Endpunkt: Tod

Die ROC Analyse hinsichtlich des Endpunktes *Tod* zeigte eine leichte Überlegenheit des SOFA und qSOFA Scores über den SIRS Kriterien. Für den qSOFA Score wurde in der ROC-Analyse eine AUC von 0,706 (95%-KI: 0,575 – 0,836; p=0,006) und für den SOFA Score sogar eine AUC von 0,759 (95%-KI: 0,624 – 0,895; p=0,001) berechnet. Die SIRS Kriterien befanden sich mit einer AUC von 0,614 (95%-KI: 0,461 – 0,768; p=0,125) etwas darunter und auch nicht mehr im signifikanten Bereich. Allerdings muss erwähnt werden, dass sich die Konfidenzintervalle aller drei AUC Werte überschneiden und somit die Unterschiede der drei Kurven nicht signifikant waren.

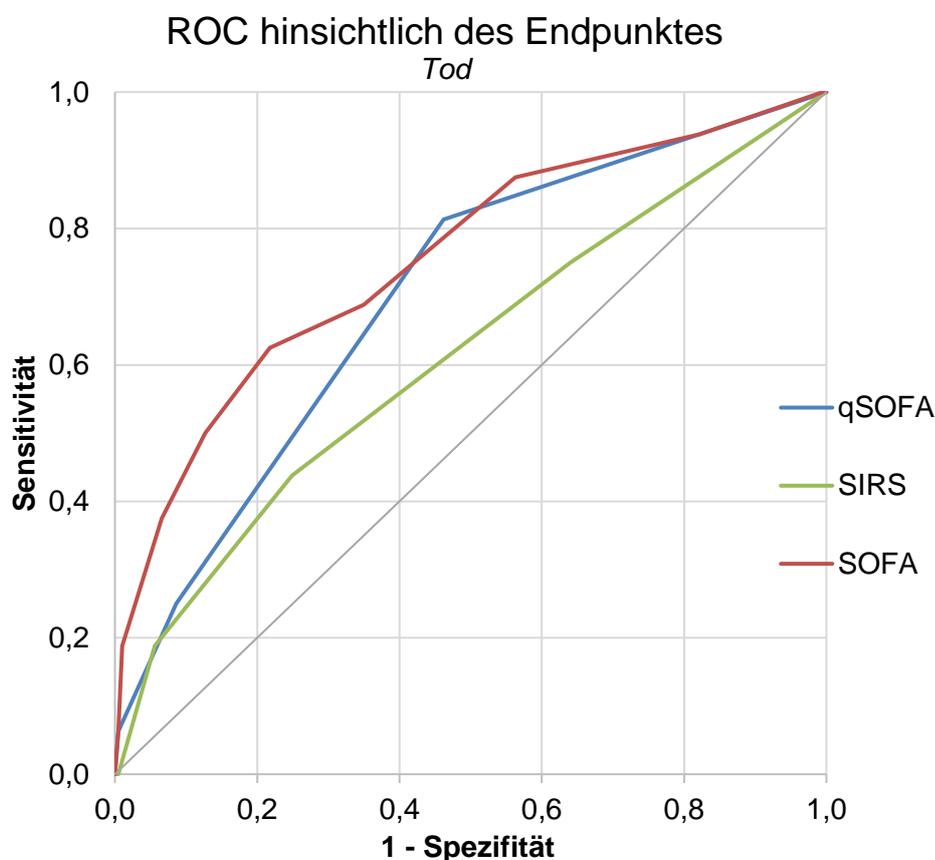


Abbildung 26. ROC von qSOFA, SOFA und SIRS hinsichtlich Mortalität

ROC Kurve hinsichtlich des Endpunktes *Tod* vom qSOFA und SOFA Score sowie der SIRS Kriterien.
ROC=Receiver Operation Characteristic, qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment,
SOFA=Sequential Organ Failure Assessment, SIRS=Systemic Inflammatory Response Syndrome.

Tabelle 17. AUC der ROC von qSOFA, SOFA und SIRS hinsichtlich Mortalität

	AUC	Standardfehler	95%-KI	p Wert
qSOFA	0,706	0,066	(0,575 - 0,836)	0,006
SOFA	0,759	0,069	(0,624 - 0,895)	0,001
SIRS	0,614	0,0478	(0,461 - 0,768)	0,125

AUC=Area under the Curve, qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment, SIRS=Systemic Inflammatory Response Syndrome, ROC=Receiver Operation Characteristic. 95%-KI=95%-Konfidenzintervall.

5 DISKUSSION

Die zur stationären Aufnahme führende AHI ist eine mit hoher Mortalität verbundene Krankheitsentität. Entsprechend ihrer klinischen Bedeutung ist eine adäquate Risikostratifizierung zur Therapieadjustierung von großem Interesse. Trotz einer Vielzahl an Modellen zur Risikostratifizierung der AHI ist bisher keines umfassend im klinischen Alltag integriert. (Ponikowski et al., 2016)

Vor dem Hintergrund eine breite klinische Anwendung zu erreichen, sind deshalb einfach zu erhebende und bereits validierte Modelle wie der qSOFA Score aus der Sepsisbehandlung erstrebenswert. Aufgrund der Überlappung von klinischen Merkmalen der systemischen Syndrome AHI und Sepsis wurde die prognostische Aussagekraft des qSOFA Scores bei AHI-PatientInnen einer HFU hinsichtlich des kombinierten Endpunktes *Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* bzw. der beiden einzelnen Endpunkte *Tod* und *Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* untersucht. Zusätzlich wurde ein Vergleich der Vorhersagekraft des qSOFA Scores mit dem SOFA Score und den SIRS Kriterien angestellt.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie sind folgende:

- (I) Das untersuchte Patientenkollektiv einer HFU mit AHI hatte eine relevante Krankheitslast und Risiko für ein schlechtes Outcome. 94,1 % der PatientInnen hatten mindestens einen assoziierten Organschaden von Herz, Leber oder Niere; 62,3 % hatten sogar mindestens einen doppelten Organschaden. Ein kardiogener Schock lag bei 11,7 % der PatientInnen vor. Insgesamt erreichten nach 30 Tagen 21,6 % der PatientInnen den kombinierten Endpunkt, wobei 7,7 % verstarben und 16,9 % erneut wegen ihrer Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden.
- (II) Ein positiver qSOFA Score von PatientInnen mit AHI bei Aufnahme auf die HFU ist mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet. In der ROC-Analyse ist eine AUC von 0,63 für den kombinierten Endpunkt und eine AUC von 0,7 für den Endpunkt *Tod* berechnet worden. Der qSOFA Score hat entsprechend eine moderate diskriminative Kapazität bezüglich dieser Endpunkte. Der qSOFA Grenzwert von einem Punkt hat dabei den höchsten Youden-Index und die beste Balance mit einer Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 56 % für den kombinierten Endpunkt.
- (III) Die prädiktive Aussagekraft gemessen über die ROC-Analyse unterscheidet sich nicht signifikant zwischen dem qSOFA Score, SOFA Score und SIRS

Kriterien. Alle drei Modelle zeigten eine bessere Vorhersagekraft bezüglich der Mortalität als bezüglich der Re-Hospitalisierungsrate.

5.1 Diskussion der Studienkohorte

Insgesamt wurden 240 PatientInnen, welche auf die HFU des UHZ aufgenommen wurden, in die Studie eingeschlossen. Die eingeschlossenen PatientInnen zeigten Zeichen einer akuten *de-novo* AHI oder einer ADCHI, sodass sie einer stationärer Therapie bedurften. Doch nicht alle Modelle zur Risikostratifizierung der AHI beziehen sich ausschließlich auf hospitalisierte PatientInnen. So gibt es eine Reihe an Modellen, welche für die Notaufnahme entwickelt oder in Studien in der Notaufnahme angewandt wurden (D. S. Lee et al., 2019; Michaud et al., 2018; Wussler et al., 2019). Bei der Bewertung, Diskussion und auch bei der klinischen Anwendung von den verschiedenen Modellen, muss also darauf geachtet werden, für welches Setting es entwickelt bzw. validiert wurde.

5.1.1 Demografie und Morbidität des Patientenkollektivs

Die PatientInnen in dieser Studienkohorte waren mit 73,6 % überwiegend männlich, im Schnitt 62,8 Jahre alt (SD 5,46) und hatten einen mittleren BMI von 26,79 kg/m² (SD 5,28). Damit waren zwar mehr Patienten männlich, sie waren etwas jünger und hatten einen niedrigeren BMI als in den meisten aktuellen, anderen Studien zur Risikostratifizierung der AHI (Demissei et al., 2016; Eapen et al., 2013; Krumholz et al., 2016; Lassus et al., 2013; Leong et al., 2017; Vader et al., 2016). Jedoch waren diese Werte noch im erwartbaren Rahmen und bildeten keine allzu auffälligen Ausreißer. Die Abweichungen könnten teilweise auch durch verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien der anderen Studien erklärt werden. So konzentrierten sich einige Studien z.B. bewusst auf ältere PatientInnen, wie bspw. Eapen et al., die lediglich PatientInnen > 65 Jahre einschlossen (Eapen et al., 2013).

Die Morbiditätslast der PatientInnen wurde in vergleichbaren Studien unterschiedlich oder teilweise gar nicht erfasst. Außerdem variierten die publizierten Daten teilweise deutlich – wiesen also eine große Spanne auf und waren somit schwer zu vergleichen. Die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie scheinen jedoch trotzdem vergleichbar mit anderen publizierten Ergebnissen zu sein. In der aktuellen Übersichtsarbeit von Di Tanna et al. beispielsweise, die 58 Modelle aus 40 Publikationen zur Risikoprädiktion der HI verglich, wurde eine Prävalenzspanne für die gängigen Risikofaktoren wie dem Diabetes mellitus (17 % – 57 %), arterieller Hypertonus (12 % – 87 %), Dyslipidämie (6,7 % – 74,7 %) und Rauchen (9 % – 33 %) beschrieben (Di Tanna et al., 2020). Die ermittelten Prävalenzen des Diabetes mellitus mit 23,3 % und der Dyslipidämie mit 25,8 % aus dieser Studie schienen sich eher im unteren Bereich dessen zu bewegen. Dagegen schien die Prävalenz

des Rauchens mit 35 % in dieser Studienkohorte sogar höher. Bezüglich der Komorbiditäten, wie der CNI, Neoplasien und chronischen Lebererkrankungen decken sich die hier ermittelten Werte mit anderen Studien (Eapen et al., 2013; Mentz & Felker, 2013; Vader et al., 2016). Auch bezüglich des Vorbestehens einer CHI stimmten die Ergebnisse dieser Studie mit denen anderer Studien überein. So war bei etwa der Hälfte des untersuchten Patientenkollektives eine CHI vorbeschrieben, was recht gut mit dem dokumentierten Wert der Studie von Lassus et al. übereinstimmte (Lassus et al., 2013).

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass hinsichtlich Demografie und Morbidität zwischen dem Patientenkollektiv dieser Studie und dem Kollektiv anderer Studien zur Risikostratifizierung der HI keine wesentlichen Unterschiede zu finden und somit durchaus Vergleiche zulässig waren.

5.1.2 Klinischer Zustand des Patientenkollektivs

Der klinische Zustand des Patientenkollektivs findet über die Einteilung der HI anhand der NOHRIA- und NYHA-Klassifikation und der LVEF statt, zusätzlich wurde das Maß an assoziiertem Endorganschäden beschrieben.

5.1.2.1 Diskussion der Einteilung der Herzinsuffizienz

Die NOHRIA-Klassifikation, als in der ESC Leitlinie empfohlene Einteilung der AHI, wurde zur Aufnahme der PatientInnen erhoben (vgl. Abschnitt 1.1.4.3). In dieser Studie zeigte wie erwartet die NOHRIA-Klassifikation keine ausgeglichene Distribution der PatientInnen auf ihre vier Profile. So waren besonders das Profil A und B deutlich überproportioniert (Profil A 63,3 %, Profil B 32,9 %, Profil C 2,1 % und Profil L 1,7 %). Es zeigte sich aber dennoch, dass die NORHIA Profile B, C und L und damit das Vorhandensein von Kongestion und/oder Hypoperfusion mit einem höheren qSOFA Wert assoziiert waren (OR 4,02; $p < 0,001$). Somit schien die NOHRIA-Klassifikation zumindest indirekt auch mit schlechteren Outcome-Parametern in dieser Studie assoziiert zu sein. In den übrigen Quellen fand die NOHRIA-Klassifikation keine Anwendung. Die Einteilung der HI zur Aufnahme wurde in anderen Studien gemäß der NYHA-Klassifikation durchgeführt (Demissei et al., 2016; Demissei et al., 2017; Pocock et al., 2013). Ein Vergleich war somit nicht sinnvoll.

Die NYHA Klassifikation wurde in der vorliegenden Studie hingegen erst im Follow-up betrachtet. Die meisten PatientInnen wurden im 30-Tage-Follow-up dem NYHA-Stadium I (40 %) zugeschrieben, jedoch befanden sich auch jeweils knapp ein Viertel der PatientInnen in den Stadien II und III (24 % und 27 %). Dies zeigte eine relevante Krankheitslast und symptomatische Beeinträchtigung für die PatientInnen durch die Krankheit zum Zeitpunkt des Follow-up. In vergleichbaren Studien wurde die NYHA-

Klassifikation zum Zeitpunkt des Follow-up leider nicht publiziert, sondern lediglich zur Aufnahme. Ein Vergleich der NYHA- war deshalb also auch hier nicht sinnvoll.

Die Einteilung der Herzleistung anhand der LVEF war hingegen sehr gängig. Auch wenn teilweise unterschiedliche Abstufungen hinsichtlich des Ausmaßes der LVEF-Einschränkung angewandt wurden, wurden die Einteilung normale vs. reduzierte LVEF oft publiziert. In dieser Studie zeigten sich beispielsweise 27,8 % der AHI-PatientInnen mit einer normalen und 72,2 % mit einer reduzierten LVEF. Auch in den Studien zur Risikostratifizierung von AHI-PatientInnen von Leong et al. und Krumholz et al. zeigten sich ähnliche Anteile. So stellten Krumholz et al. bei 28,8 % und Leong et al. bei 28,5 % der untersuchten AHI-PatientInnen eine normale LVEF fest (Krumholz et al., 2016; Leong et al., 2017). Auch in der Studie von Tromp et al. aus dem Lancet, welche die 1-Jahres Prognose von hospitalisierten PatientInnen nach einer dekompensierten Herzinsuffizienz in allen Weltregionen erfasste, zeigten sich ähnliche Ergebnisse. 21 % bis 40 % der PatientInnen hatten je nach Weltregion zur Indexaufnahme eine normale LVEF. Im Mittel über die gesamte Studie waren dies 30 % und in der Vergleichsregion Westeuropa 29 % der untersuchten PatientInnen (Tromp et al., 2020).

5.1.2.2 Diskussion der Herzinsuffizienz-assoziierten Endorganschäden

Die Schwere einer AHI steht über zwei verschiedene Wege mit der Funktion anderer Organsysteme in Beziehung. Zum einen kann eine kardial bedingte Hypoperfusion zu Organschäden bis hin zum Organversagen führen. Zum anderen können vorbestehende Organschäden eine HI aggravieren, wie beispielsweise über Kongestion und Volumenüberladung beim oligurischen Nierenversagen. In der vorliegenden Studie wurden deshalb über einen Algorithmus Schäden an den Endorgansystemen Leber, Niere und Herz dokumentiert (vgl. Tabelle 2). Es konnte am Aufnahmetag bei 79,6 % der PatientInnen ein Schaden am Herzen, bei 33,8 % der PatientInnen ein Schaden an der Leber und bei 50 % Schäden an der Niere ermittelt werden. In der Literatur konnte bereits gezeigt werden, dass AHI-PatientInnen mit zusätzlichen Organschäden ein schlechteres Outcome haben und diese Endorganschäden zur Erkrankungsschwere beitragen (Biegus et al., 2012; Zymliński et al., 2019). In der vorliegenden Studie konnte dies ebenfalls nachvollzogen werden. So waren hier die PatientInnen mit mindestens einem qSOFA Punkt – und damit indirekt auch mit schlechteren Outcome-Parametern (vgl. Abschnitt 4.3.1) – häufiger von Organschäden an Herz, Niere oder Leber sowohl zum Aufnahmetag (OR 1,84; $p=0,044$), sowie an Tag drei (± 2 Tage) des HFU-Aufenthalts (OR 2,62; $p=0,005$) betroffen.

Beim Blick auf andere Studien bezüglich Organschäden bei der AHI lassen sich auch hier meist nur schwer valide Vergleiche anstellen, da die verwendeten Definitionen für Organschäden in den Studien sich mitunter unterscheiden. Allerdings stimmten teilweise

trotzdem die publizierten Raten an Organschäden bei PatientInnen mit einer AHI mit den Daten dieser Studie überein. In dem Review des *Acute Heart Failure Committee* der ESC zu diesem Thema wurden beispielsweise Raten für die Verschlechterung der Nieren- und Leberfunktion bei AHI-PatientInnen von 20 - 30 % und Raten für kardiale Schäden bis zu 90 % angegeben (Harjola et al., 2017). Trotz unterschiedlicher Definitionen zeigten also insbesondere die Raten an kardialen und hepatischen Schäden aus der vorliegenden Studie eine ähnliche Größenordnung.

Die aktuellste Studie aus dem Bereich HI-assoziierte Organschäden hingegen nutzte großteilig vergleichbare Definitionen für die Schäden an den einzelnen Organsystemen, jedoch unterscheiden sich ihre Ergebnisse teilweise von den Ergebnissen aus dieser Arbeit (Zymliński et al., 2019). So wurde in ihrer Studie ein Nierenschaden zwar auch bei 50 % der PatientInnen festgestellt, jedoch wurde nur bei 38 % ein kardialer Schaden und sogar bei 54 % ein hepatischer Schaden dokumentiert (Zymliński et al., 2019). Auch die Anzahl der geschädigten Organe bei AHI-PatientInnen wich teilweise leicht voneinander ab. Während in dieser Studie nur 5,9 % gar nicht von einem Organschaden betroffen waren, ermittelten Zymliński et al. einen Anteil von 17 % als nicht betroffen. Dagegen waren mit 21,5 % der PatientInnen in dieser Studie deutlich mehr PatientInnen von einem dreifachem Organschaden betroffen als in der Studie von Zymliński et al. mit 12 %. Der Anteil an einfachem und doppeltem Endorganschaden ist in beiden Arbeiten jedoch vergleichbar mit 32,8 % vs. 36 % und 39,8 % vs. 35 % (Zymliński et al., 2019). Die Unterschiede sind vermutlich primär aufgrund der unterschiedlichen Ausschlusskriterien zu erklären. Während in der Studie von Zymliński et al. insbesondere auch PatientInnen mit einem kardiogenen Schock, einer klinisch auffälligen Hypoperfusion, einer Infektion oder einer schweren Leber- oder Nierenerkrankung ausgeschlossen wurden, wurden diese hingegen in der vorliegenden Studie eingeschlossen. Das hier untersuchte Patientenkollektiv war deshalb vermutlich etwas schwerwiegender erkrankt, was das verschobene Verhältnis Richtung vermehrtem multiplen Organschaden erklären kann.

In der Zusammenschau kann allerdings gefolgert werden, dass auch in dieser Arbeit die Rate an HI-assoziierten Endorganschäden sehr hoch war und diese auch mit schlechterem Outcome assoziiert war. Es fehlen allerdings einheitliche Definitionen, welche es erleichtern würden, den wahren Effekt darzustellen. Einschränkend ist zu erwähnen, dass in dieser Studie keine gesonderte Betrachtung von komorbiden Organschäden gab.

5.1.3 Outcome des Patientenkollektives

Beim Vergleich des Outcomes liegt der Fokus auf dem definierten Endpunkt und dem Zeitpunkt der Erhebung. In der vorliegenden Studie wurde ein kombinierter Endpunkt

zusammengesetzt aus *Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* nach 30 Tagen gewählt. In anderen Studien zur Risikostratifizierung spielten ebenfalls dieser kombinierte Endpunkt, sowie seine zugrundeliegenden Endpunkte *Tod* und *Re-Hospitalisierung* die entscheidende Rolle. Es gab sowohl Studien, welche nur die Mortalität, nur Re-Hospitalisierungsraten oder aber analog zu dieser Studie auch den kombinierten Endpunkt zu einem definierten Follow-up-Zeitpunkt betrachteten. Die Zeitintervalle des Follow-up variierten dabei zwischen 30 Tagen als Kurzzeit-Follow-up bis zu mehreren Jahren als Langzeit-Follow-up. Teilweise wurde in Studien allerdings auch nur die Krankenhaussterblichkeit als Endpunkt gewählt.

Die Mortalitätsrate nach 30 Tagen betrug in der vorliegenden Studie 7,7 % und war somit in Einklang zu bringen, mit den Mortalitätsraten aus anderen Studien zur Prognose und Risikostratifizierung der AHI, welche zwischen 1,5 % und 13,1 % lag (Demissei et al., 2017; Eapen et al., 2013; Krumholz et al., 2016; Lassus et al., 2013; Lenzi et al., 2016; Leong et al., 2017). Die Re-Hospitalisierungsrate von 16,9 % nach 30 Tagen aus dieser Arbeit war ebenfalls in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus anderen vergleichbaren Studien zu bringen. In den Publikationen von Krumholz et al. und Lenzi et al. wurden beispielsweise Re-Hospitalisierungsraten nach 30 Tagen von 17,1 % bzw. 15 % ermittelt (Krumholz et al., 2016; Lenzi et al., 2016). Insgesamt bewegte sich die Spanne der Re-Hospitalisierungsraten nach 30 Tagen in den aktuellen Studien zur Risikostratifizierung der AHI zwischen 7,6 % und 25 %, wobei die Studie von Formiga et al. mit einer Re-Hospitalisierungsrate von 7,6 % allerdings nur PatientInnen mit einer *de-novo* AHI und keine PatientInnen mit ADCHI berücksichtigte und somit den Ausreißer nach unten erklären kann (Eapen et al., 2013; Fleming et al., 2014; Formiga et al., 2017; Leong et al., 2017).

Auch bezüglich des kombinierten Endpunktes aus *Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* nach 30 Tagen konnten die Ergebnisse dieser Studie mit denen anderer Studien verglichen werden. In der vorliegenden Arbeit erreichten 21,6 % den kombinierten Endpunkt, in der Veröffentlichung von Eapen et al. erreichten 27,2 % und in einer Veröffentlichung von Demissei et al. erreichten 16 % nach 30 Tagen diesen Endpunkt (Demissei et al., 2016; Eapen et al., 2013). In einer weiteren Studie von Demissei et al. wurde der Endpunkt von 11,7 % und in der Studie von Vader et al. von 26 % nach 30 Tagen erreicht. Die vorliegende Studie lag insgesamt also im Mittelfeld der aktuellsten Forschungsergebnisse und erschien somit plausibel (Demissei et al., 2017; Vader et al., 2016). Allerdings bezog sich die Re-Hospitalisierungsrate in der Studie von Vader et al. nicht nur auf *Re-Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienzsymptomatik*, sondern auf jegliche kardiovaskulär bedingten Re-Hospitalisierungen (Vader et al., 2016). Die Rate an

Re-Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienzsymptomatik wäre somit in ihrer Studie vermutlich etwas geringer als die angegebene Rate.

Zusammenfassend konnte diese Studie das schlechte Outcome der PatientInnen mit AHI in Form von Hohen Mortalitäts- und Re-Hospitalisierungsraten ebenfalls darstellen und somit die publizierte Literatur bestätigen.

5.2 Diskussion der Risikostratifizierung bei Herzinsuffizienz

5.2.1 Herzinsuffizienz-spezifische Modelle zur Risikostratifizierung

In einer großen Anzahl an Studien wurde mittlerweile eine Vielzahl an Variablen als unabhängige Prädiktoren bei der HI ermittelt. So konnten Di Tanna et al. in ihrer aktuellen systemischen Literaturübersicht allein aus den letzten fünf Jahren 40 Studien zur HI-Risikostratifizierung betrachten (Di Tanna et al., 2020). In den 58 unterschiedlichen Modellen aus diesen 40 Publikationen – diese beziehen sich allerdings sowohl auf die CHI als auch auf die AHI – wurden insgesamt 105 verschiedene prädiktive Variablen angewandt. Am häufigsten wurden in den Studien zum einen demografische und anthropometrische Angaben, wie das Alter, Geschlecht oder der BMI, aber auch besonders klinische und zunehmend laborchemische Variablen, wie der systolische Blutdruck oder NT-proBNP-Werte verwandt. (Di Tanna et al., 2020)

Einerseits zeigt die große Anzahl an einzelnen Prädiktoren die Komplexität der HI als Erkrankung selbst – mit ihren verschiedenen pathophysiologischen, ätiologischen und diagnostischen Merkmalen. Zudem wird die Komplexität einer adäquaten Risikostratifizierung der HI mit dieser großen Anzahl an Variablen demonstriert. Andererseits führte diese große Anzahl an Prädiktoren auch zu einer großen Anzahl an publizierten Modellen zur HI-Risikostratifizierung. Diese publizierten Modelle visierten meist eine immer größere prognostische Vorhersagekraft als Zielgrößere an, jedoch gewannen sie dadurch ihrerseits auch immer weiter an Komplexität. Dies wiederum kann ein wesentliches Hindernis sein, dass sich ein Modell im klinischen Alltag überhaupt durchsetzen kann und somit breite Anwendung findet. (Collins & Pang, 2019; Howlett, 2013; Ouwerkerk et al., 2014; Simpson & McMurray, 2018). So kommt es, dass trotz der Identifikation von all diesen einzelnen prognostischen Variablen und der Entwicklung von vielen multivariaten prognostischen Modellen und Scores die praktische Durchführung und Anwendung der HI-Risikostratifizierung nach wie vor ein schwieriges Unterfangen bleibt. Keines der zahlreichen Modelle genießt die ungeteilte Empfehlung der Fachgesellschaften und Leitlinien. Insofern konnte keines bisher eine breite Anwendung in der klinischen Versorgung finden. (Ponikowski et al., 2016) Dies liegt schließlich auch daran, dass viele

dieser Modelle auf Grundlage von bereits gesammelten klinischen Daten aus bestehenden Patientenregistern oder aus randomisierten Studien entwickelt wurden (Abraham et al., 2008; Fonarow et al., 2005; O'Connor et al., 2008; O'Connor et al., 2010; O'Connor et al., 2012; Pocock et al., 2013). Häufig führte dieser Ansatz letztlich eben zu aufwendigen Regressionsmodellen, welchen es oft an Anwenderfreundlichkeit fehlt (Canepa et al., 2018; Di Tanna et al., 2020; Howlett, 2013; Simpson & McMurray, 2018).

So ist beispielsweise das von Pocock et al. auf Grundlage von knapp 40.000 Patientendaten entwickelte *Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure* (MAGGIC) Risikomodell mit 13 Variablen recht aufwendig zu erheben und verlangt detailliertes Wissen über die Krankengeschichte des PatientInnen (COPD, Diabetes, Zeitpunkt der HI-Diagnose) (Pocock et al., 2013). Der MAGGIC Score erzielte eine gute Vorhersagekraft der 1-Jahres- und 3-Jahres-Mortalität sowohl in seiner Entwicklungsstudie als auch in großen Validierungsstudien aus Schweden und Japan mit einer C-Statistik (zu bewerten wie die hier verwendete AUC) von 0,741 und 0,71 (Sartipy et al., 2014; Sawano et al., 2018). Trotzdem führte vermutlich auch hier u.a. die Komplexität seiner Anwendung dazu, dass sich der Score bisher nicht zum Goldstandard in der Risikostratifizierung der HI entwickelte.

Auch andere Modelle, welche explizit zum Gebrauch am Krankenbett entwickelt wurden, konnten sich im klinischen Alltag nicht etablieren. In einer vergleichenden Studie von Lagu et al. wurden sieben verschiedene Modelle zur Risikostratifizierung hinsichtlich der Krankenhausmortalität von hospitalisierten AHI-PatientInnen angewandt (Lagu et al., 2016). Es wurden hochrangig publizierte klinische Modelle aus der *Acute Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE) Studie, der *Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment* (EFFECT) Studie und zwei Modelle auf Grundlage des *Get With The Guidelines – Heart Failure* (GWTG-HF) Registers verglichen (Eapen et al., 2013; Fonarow et al., 2005; Douglas S. Lee et al., 2003; Peterson et al., 2010). Und trotz der passablen prädiktiven Aussagekraft aller Modelle mit einer Diskriminierung in der C-Statistik von 0,68 bis 0,7 und einer teilweise auch geringen Anzahl an Variablen (das ADHERE Modell mit lediglich 4 Variablen) konnten auch diese Modelle bis heute ebenfalls keine große klinische Bedeutung gewinnen.

In der Bewertung von Modellen zur Risikostratifizierung ist zudem der Zeitpunkt der Datenerhebung und des Follow-up ein entscheidender Punkt. In der Literatur wird so beispielsweise von einer vulnerablen Phase der AHI mit erhöhten Mortalitäts- und Re-Hospitalisierungsraten ausgegangen, welche neben dem Krankenhausaufenthalt zusätzlich einen Zeitraum von einem bis sechs Monaten nach dem Index-Aufenthalt beinhaltet (Gracia et al., 2018; Greene et al., 2015). So konnten beispielsweise in der

Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction on Mortality and Morbidity (CHARM) Studie ein Rückgang des Mortalitätsrisiko vom sechsfachen Odds im ersten Monat nach dem Krankenhausaufenthalt auf das 2-fache in den folgenden Monaten des Studienverlaufs beobachtet werden, was die erhöhte Vulnerabilität in der ersten Zeit nach Entlassung belegen sollte. Entsprechend sollten die Modelle zur Risikostratifizierung der AHI diesem Wissen der vulnerablen Phase der AHI Rechnung tragen und ein Kurzzeit-Follow-up beinhalten (Solomon et al., 2007). Die o.g. Modelle aus der Studie von Lagu et al. mit den ADHERE, EFFECT und eins der GWTG-HF Modelle bezogen sich auf die Krankenhaussterblichkeit und der MAGGIC Score auf die Sterblichkeit in einem Langzeit-Follow-up nach einem bzw. drei Jahren und beachteten die Erkenntnis der vulnerablen Phase also nicht. In der Literatur findet man deshalb aber auch eine Reihe an Modellen – unter anderem auch das oben genannte GWTG-HF Modell von Eapen et al. –, welche ihre prognostische Aussage an den gängigen Endpunkten *Tod*, *Re-Hospitalisierung* oder deren Kombination beispielsweise nach einem 30-Tage-Zeitraum messen (Demissei et al., 2016; Demissei et al., 2017; Eapen et al., 2013; Fleming et al., 2014; Formiga et al., 2017; Krumholz et al., 2016; Lassus et al., 2013; Lenzi et al., 2016; Leong et al., 2017; Vader et al., 2016).

5.2.2 Vergleich des qSOFA Score mit Herzinsuffizienz-spezifischen Modellen zur Risikostratifizierung

Diese Studie bewertete den im klinischen Alltag bereits weitverbreiteten und einfach anzuwendenden qSOFA Score aus der Intensiv- und Notfallmedizin hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft in einem hospitalisierten AHI-Patientenkollektiv in dem Intervall von 30 Tagen nach Aufnahme. Der qSOFA Score erreichte dabei eine moderate bzw. gute prädiktive Aussagekraft bezüglich des kombinierten Endpunktes *Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* (AUC 0,625; $p=0,012$) und bezüglich des zugrundeliegenden, alleinigen Endpunktes *Tod* nach 30 Tagen (AUC 0,706; $p=0,006$). Diese Ergebnisse erreichten das Signifikanzniveau. Bezogen auf den alleinigen Endpunkt *Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* erzielte der qSOFA Score ein knapp nicht-signifikantes Ergebnis mit einem weniger guten AUC-Wert von 0,585 ($p=0,13$).

Die Prädiktion des kombinierten Endpunktes nach 30 Tagen bei AHI-PatientInnen durch den qSOFA Score aus dieser Studie (AUC 0,625) bewegt sich damit im unteren Bereich von einigen anderen Modellen aus den letzten Jahren mit einer C-Statistik von 0,62 bis 0,69 hinsichtlich dieses Endpunktes (Demissei et al., 2016; Demissei et al., 2017; Eapen et al., 2013; Vader et al., 2016). Allerdings ist an dieser Stelle anzubringen, dass diese Modelle teilweise wesentlich mehr Variablen (6 bis 17) zu ihrer Berechnung benötigten und somit die Erhebung aufwendiger ist als beim qSOFA Score. Insbesondere die beiden Modelle von

Demissei et al. beziehen neben klinischen Parametern auch ausführliche Angaben aus der Krankengeschichte und teilweise selten gemessenen Biomarker ein, wie dem *Interleukin 6* (IL-6) oder dem *Vascular Endothelial Growth Factor Rezeptor 1* (VEGFR-1) ein. Im Vergleich ist hier die Einfachheit und Schnelligkeit des qSOFA Scores, welcher zur Erhebung lediglich die aktuelle klinische Situation der PatientInnen betrachtet, hervorzuheben. Es werden weder Informationen zur Vorgeschichte der PatientInnen und zweitens keine aufwendigen und womöglich langwierigen Messverfahren beispielsweise zur Bestimmung von Biomarkern benötigt.

Bezüglich der Prädiktion des alleinigen Endpunktes *Tod* nach 30 Tagen blieb der qSOFA Score (AUC 0,706) etwas hinter dem Ergebnis anderer Modelle. In dem Review von Di Tanna et al. gab es vier Modelle zur AHI, welche die 30-Tages-Mortalität betrachteten. Die Vorhersagekraft der Modelle lag gemessen mit der C-Statistik zwischen 0,74 und 0,84 in einem guten Bereich (Demissei et al., 2016; Eapen et al., 2013; Lassus et al., 2013; Lenzi et al., 2016). Die Studien von Demissei et al. und von Lassus et al. nutzten allerdings ebenfalls aufwendig zu messende Biomarker zur Risikostratifizierung. Damit war auch in diesem Punkt die Einfachheit und Anwenderfreundlichkeit des qSOFA Scores als Vorteil zu verbuchen. Den besten Wert (C-Statistik 0,84) erzielte das Modell von Lenzi et al. Ihre Studie hatte allerdings einen anderen Ansatz als die anderen publizierten Modelle. Sie evaluierte nämlich die Vorhersagekraft auf Grundlage von Daten aus der Entlassdokumentation gekoppelt mit klinischen Daten aus dem Krankenhausaufenthalt (Lenzi et al., 2016). Damit ist dieses Modell jedoch erst zur Entlassung – und nicht zur tatsächlichen individuellen Risikostratifizierung von PatientInnen a priori, also bei Aufnahme – geeignet. Dafür hingegen wurde gerade der qSOFA Score entwickelt und wurde so in dieser Studie deshalb auch zur Aufnahme verwendet.

Die Prädiktion des Endpunktes *Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* allein stellte sich als die schwierigste Aufgabe heraus (Di Tanna et al., 2020). So zeigte sich nicht nur in dieser Studie (AUC 0,585) doch auch in weiteren Studien ein eher mäßiges Ergebnis hinsichtlich der Vorhersagekraft der Re-Hospitalisierung im 30-Tage-Intervall. In ihrem Review betrachteten Di Tanna et al. fünf Modelle, welche die 30-Tage-Re-Hospitalisierungsrate vorhersagten (Eapen et al., 2013; Fleming et al., 2014; Formiga et al., 2017; Krumholz et al., 2016; Leong et al., 2017). Die C-Statistik bewegte sich von 0,59 bis 0,76. Das Ergebnis des qSOFA Scores mit 0,585 war hier also im unteren Bereich anzusiedeln. Die Studie von Eapen et al., welche neben der Re-Hospitalisierung auch die Mortalität und den kombinierten Endpunkt betrachtete, erreichte dabei fast den gleichen Wert von 0,59. Ihr Modell wurde an über 33.000 PatientInnen entwickelt und validiert und beinhaltet insgesamt zwölf Variablen (Eapen et al., 2013). Das mit Abstand beste Ergebnis

erzielte das Modell von Leong et al. mit einem Wert der C-Statistik von 0,76. Es benötigt allerdings ebenfalls Daten aus dem Krankenhausaufenthalt und von der Entlassung. Somit ist analog zur Studie von Lenzi et al. (s.o.), dieses Modell erst zur Entlassung anwendbar und nicht zur Risikostratifizierung a priori bei Aufnahme einsetzbar.

In der Zusammenschau lässt sich also festhalten, dass der qSOFA Score hinsichtlich der Diskriminierung des kombinierten Endpunktes *Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* bzw. der beiden einzelnen Endpunkte im unteren Bereich liegt bzw. etwas schlechter als andere spezifischere Modelle der AHI-Risikostratifizierung abschneidet. Jedoch sind andere, spezifischere Modelle häufig wesentlich aufwendiger zu erheben, was dem klinischen Gebrauch entgegensteht. Es lässt sich ebenfalls feststellen, dass alle aktuellen Modelle und auch der qSOFA Score bessere diskriminative Kapazität hinsichtlich des Endpunktes *Tod* und auch des kombinierten Endpunktes innehatten als hinsichtlich des Endpunktes *Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik*. Diese Tendenz stellte sich auch in der Literatur dar.

5.3 Diskussion der Risikostratifizierung anhand des qSOFA Scores

In dieser Studie wurde das erste Mal der qSOFA Score auf ein Patientenkollektiv mit einer AHI angewendet. Hinsichtlich der Mortalitätsprädiktion von hospitalisierten AHI-PatientInnen wurde für den qSOFA Score hier eine gute diskriminative Kapazität mit einer AUC von 0,706 gemessen. Obwohl die prädiktive Aussagekraft des qSOFA Score noch nie bei AHI-PatientInnen angewendet wurde, scheint das Ergebnis dieser Studie grundsätzlich in Einklang mit anderen Studien zum qSOFA Score aus der Sepsisforschung zu sein.

Seit seiner Veröffentlichung 2016 gab es eine Reihe an Studien, welche den qSOFA Score evaluierten und teilweise auch mit den SIRS Kriterien und/oder dem SOFA Score verglichen. Die Schlussfolgerungen aus den Studien waren dennoch teilweise divergierend. In seiner Entwicklungsstudie wurde beispielsweise hinsichtlich der 1-Monatsmortalität für den qSOFA Score eine sehr gute prädiktive Aussagekraft mit einer AUC von 0,81 ermittelt (Seymour et al., 2016). Damit war die diskriminative Kapazität aus dieser Studie im Vergleich zwar deutlich geringer, jedoch passte sie annähernd genau zum Ergebnis des bisher größten und umfangreichsten systemischen Reviews zur prognostischen Aussagekraft des qSOFA Scores von Herwanto et al. Die Autoren ermittelten in ihrem Review aus 121 Studien mit 1,7 Millionen infizierten PatientInnen für den qSOFA Score eine mittlere AUC von 0,702 bezüglich der Krankenhaus- oder 1-Monatsmortalität. Sie werteten dies als gutes Ergebnis, welches die Vorhersagekraft und den Stellenwert des qSOFA Score bezüglich des Sepsisoutcomes unterstreiche. Insbesondere werteten sie das Ergebnis auch deshalb als zufriedenstellend, da im direkten Vergleich die SIRS Kriterien in

ihrer Übersichtsarbeit eine deutlich schlechtere mittlere AUC von nur 0,607 erreichten. (Herwanto et al. 2019)

Im Kontrast dazu stand die Bewertung des systematischen Reviews von Lo et al. aus 14 Studien mit 35.775 PatientInnen (Lo et al., 2019). Lo et al. stellten hinsichtlich der 1-Monatsmortalität einen nur knapp schlechteren Median der AUCs von 0,69 (0,58 bis 0,85) für infizierte PatientInnen als Herwanto et al. fest. Dennoch schlossen die Autoren in diesem Fall daraus eine nur eingeschränkte Wertigkeit des qSOFA Scores in der Risikostratifizierung von infizierten PatientInnen außerhalb einer ICU (Lo et al., 2019). Auch Liu et al. kamen in ihrer Metaanalyse zu einem ähnlichen Schluss und stuften die Bedeutung des qSOFA Scores zur Mortalitätsprädiktion von infizierten PatientInnen außerhalb der ICU als gering ein (Liu et al., 2019).

Die Bewertung der prognostischen Aussagekraft des qSOFA Scores wird kontrovers diskutiert und ist noch nicht abschließend beendet. Diese Studie konnte aber dennoch zeigen, dass die Mortalitätsprädiktion über den qSOFA Score bei AHI-PatientInnen nicht wesentlich schlechter als bei infizierten und septischen PatientInnen war. Die Prädiktion des kombinierten Endpunktes in dieser Studie lag mit einer AUC von 0,625 zwar noch in einem moderaten Bereich, jedoch lag sie genauso wie die Prädiktion der Re-Hospitalisierung (AUC von 0,585) deutlich unter der prognostischen Aussagekraft bezüglich des Endpunktes *Tod*. Der Endpunkt *Re-Hospitalisierung* und entsprechend der kombinierte Endpunkt aus *Tod oder Re-Hospitalisierung* waren allerdings in den bisher veröffentlichten Studien zum qSOFA Score nicht vertreten und bleiben somit der HI vorbehalten.

Neben der Mortalitätsprädiktion konnte in dieser Studie allerdings auch eine starke Assoziation des qSOFA Scores mit dem Schweregrad der AHI zur Aufnahme gezeigt werden. Surrogat-Parameter für ein schlechten klinischen Zustand, wie z.B. niedrige LVEF Werte oder erhöhte Raten an HI-assoziierten Endorganschäden oder an kardiogenem Schock, korrelierten zur Aufnahme mit höheren qSOFA Werten. Doch auch im HFU-Aufenthalt bildete der qSOFA Score einen schlechteren klinischer Zustand ab – ebenfalls durch erhöhte Raten an Endorganschäden im Krankenhausaufenthalt oder aber am Medikamentenbedarf gemessen. Zur Operationalisierung der Krankheitsschwere von AHI-PatientInnen und zur Unterstützung in der klinischen Entscheidungsfindung hinsichtlich therapeutischer und diagnostischer Strategien schien der qSOFA Score also in dieser Studie nützlich zu sein.

5.4 Diskussion des qSOFA Grenzwertes

In der vorliegenden Arbeit zeigte der qSOFA Score für seinen ursprünglichen Grenzwert von zwei Punkten bezüglich der untersuchten Endpunkte einen geringen Youden Index J. Dabei konnte der Score zwar für diesen 2-Punkte-Grenzwert eine hohe Spezifität von über 91 %, aber nur eine sehr geringe Sensitivität von unter 25 % erreichen. Der individuelle Nutzen der Outcomeprädiktion am Krankenbett von einzelnen AHI-PatientInnen über den qSOFA Score mit dem Grenzwert von zwei Punkten kann bei einer so niedrigen Sensitivität zurecht angezweifelt werden (Moskowitz et al., 2017). Auch in anderen Studien aus der Sepsisforschung wurde immer wieder eine niedrige Sensitivität des qSOFA Scores festgestellt. So deuteten Song et al. in ihrem Review die niedrige Sensitivität des qSOFA Scores bei potenziell infizierten PatientInnen ebenfalls als Limitation im klinischen Gebrauch, da so die Identifikation von Hochrisikopatienten zu viel Unsicherheit trage. Zu viele PatientInnen mit einem schlechten Outcome würden beim 2-Punkte-Grenzwert schließlich nicht als positiv betrachtet. (Song et al., 2018)

Um das Optimum an Testpräzision für den qSOFA Score zu ermitteln wurde deshalb über eine Anpassung des Grenzwertes nachgedacht. So ermittelten und diskutierten bereits Park et al. in ihrer Studie ein Grenzwert von einem statt zwei Punkten als das Optimum des qSOFA Scores zur Prädiktion von Organversagen in infizierten PatientInnen (Park et al., 2017). Auch in der vorliegenden Studie hatte der qSOFA Score eine höhere Testpräzision bei einem qSOFA Grenzwert von einem statt zwei Punkten. Bei dem Grenzwert von einem qSOFA-Punkt wurde für die untersuchten Endpunkte so ein höherer Youden Index festgestellt (vgl. Abschnitt 4.3.2). Zwar war dieser Grenzwert auf Kosten der Spezifität, welche von > 91 % auf Werte zwischen 54 % und 56 % abfiel, jedoch mit einer deutlich erhöhten Sensitivität zwischen 60 % und 81 %, statt < 25 %. Auch die Gütekriterien PPV und NPV zeigten hier eine bessere Balance, sodass die Abweichung des Grenzwertes von zwei auf einen Punkt bei der Risikostratifizierung der AHI Sinn machen könnte.

Für die Risikostratifizierung über den qSOFA Score lässt sich also resümierend festhalten, dass der qSOFA Score insbesondere bezüglich der 30-Tages-Mortalität eine ähnlich gute Aussagekraft mit Blick auf die AHI innehat, wie mit Blick auf primär infektiöse bzw. septische Krankheitsbilder. Der Grenzwert des qSOFA Scores von einem Punkt erreichte in dieser Arbeit die beste diskriminative Kapazität.

5.5 Diskussion des Vergleichs von qSOFA, SOFA und SIRS

Seit der Neudefinition der Sepsis, der damit einhergehenden Aufwertung des SOFA Scores und der Einführung des qSOFA Scores wurde in der Sepsisforschung der Vergleich

zwischen qSOFA, SOFA und den alten SIRS Kriterien immer wieder angestellt. Mittlerweile gibt es auch verstärkt Studien, welche die drei Modelle zur Outcomeprädiktion in verschiedenen Settings – z.B. in verschiedenen Patientenkollektiven inner- oder außerhalb der ICU – untersuchten. Auch in der vorliegenden Studie wurde deshalb die prognostische Aussagekraft des qSOFA Scores, mit denen des SOFA Scores und den SIRS Kriterien verglichen.

Bezüglich des kombinierten Endpunktes *Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* ergaben sich mit AUCs von 0,625 bis 0,664 keine wesentlichen Unterschiede zwischen den drei Modellen. Auch hinsichtlich des Endpunktes *Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik* zeigten sich keine relevanten Unterschiede mit den AUCs zwischen 0,585 und 0,627. Lediglich beim Endpunkt *Tod* konnte in der ROC-Analyse die Überlegenheit des SOFA und qSOFA Scores (AUC 0,706 und 0,759) gegenüber den SIRS Kriterien (AUC 0,614) erahnt werden, auch wenn dieser Unterschied das Signifikanzniveau nicht erreichte (vgl. Abschnitt 4.3.1). Allerdings könnte zukünftig in größer angelegten Studien dieser Unterschied womöglich bestätigt werden.

Andere vergleichende Studien kamen teilweise zu leicht variierenden Ergebnissen. Die Tendenz, dass der SOFA und qSOFA Score den SIRS Kriterien in der Outcomeprädiktion überlegen sind, konnte beispielsweise in einigen Studien von PatientInnen außerhalb der ICU nachgewiesen werden (Churpek et al., 2017; Finkelsztejn et al., 2017; Gaini et al., 2019). Costa et al. zeigten diese Tendenz vom überlegenen SOFA und qSOFA Score gegenüber den SIRS Kriterien ebenfalls für Krebspatienten auf der ICU (Costa et al., 2018). Dagegen zeigten Probst et al. in ihrem Patientenkollektiv von hämatologischen Krebspatienten inner- und außerhalb der ICU eine Überlegenheit des SOFA Scores allein gegenüber dem qSOFA Score und den SIRS Kriterien. (Probst et al., 2019). Auch Gaini et al. konnten in akut infizierten PatientInnen die Überlegenheit des SOFA Scores gegenüber dem qSOFA und den SIRS Kriterien darstellen (Gaini et al., 2019). Zhang et al. hingegen konnten keinen Unterschied zwischen den drei Scores bei herz-, thorax- oder gefäßchirurgischen ICU-PatientInnen feststellen (Zhang et al., 2020).

Obwohl insgesamt eine Unterlegenheitstendenz der SIRS Kriterien gegenüber den beiden anderen Modellen vermutet werden kann, scheint ein abschließender Vergleich der drei Modelle zurzeit also noch nicht möglich. Insbesondere zeigten die publizierten Ergebnisse Unterschiede in verschiedenen Settings – z.B. inner- oder außerhalb der ICU – und bei unterschiedlichen Patientenkollektiven. Entsprechend ist eine verallgemeinernde Aussage bezüglich Unter- bzw. Überlegenheit eines Modells zurzeit auch nur schwer möglich. Jedoch muss gerade beim direkten Vergleich des qSOFA mit dem SOFA Score festgehalten werden, dass das simple Design des qSOFA Scores für sich spricht und vor

allem im ambulanten Setting einen großen Vorteil darstellt. In dieser und einigen anderen Arbeiten erreichte der wesentlich einfachere qSOFA Score schließlich ein ähnlich gutes Ergebnis wie der SOFA Score. Zur zeitkritischen oder ambulanten Risikostratifizierung würde der qSOFA Score sich im klinischen Alltag deshalb vermutlich gegen den komplizierteren SOFA Score eher durchsetzen können.

5.6 Limitationen

In einem Zeitraum von sieben Monaten konnte mit 240 PatientInnen eine ausreichend große Studienkohorte von AHI-PatientInnen einer HFU eingeschlossen werden, sodass ein verlässliches und vergleichbares Bild der Risikostratifizierung der AHI durch den qSOFA Score für ein Kurzzeit-Follow-up generiert werden konnte. Diese Arbeit unterliegt dennoch einigen Limitationen.

Durch den retrospektiven und monozentrischen Studiencharakter bestehen gängige Grenzen in der Informationsbeschaffung und der Verallgemeinerungsfähigkeit der Studienergebnisse. Die klinischen Daten, die zur Berechnung der Scoringmodelle gebraucht wurden, wurden zwar vom behandelnden ärztlichen Personal erhoben, jedoch konnten einige Daten und insbesondere das Follow-up nur auf Grundlage der Dokumentation im Krankenhausinformationssystem erhoben werden. Folglich kann es potentiell über einen Informations-Bias zur Verzerrung der Ergebnisse gekommen sein. Zusätzlich war es aufgrund der retrospektiven und passiven Datenerhebung nicht möglich weitere unerwünschte oder patientenbezogene Endpunkte im Follow-up systematisch zu erfassen, wie z.B. Einbuße in der Lebensqualität, Notwendigkeit von professioneller medizinischer und pflegerischer Assistenz oder individuelle psychische Belastungen. Auch fand keine explizite Betrachtung von anderen Variablen und potenziellen Confoundern statt, welche ebenfalls das Erreichen des primären Endpunktes erklären oder zumindest beeinflussen könnten, wie beispielhaft die Hämodialyse oder der Immunstatus der PatientInnen. An dieser Stelle war die Studienpopulation für geeignete Subgruppenanalysen schlicht zu klein.

Weiterhin führten wir kein Langzeit-Follow-up hinsichtlich des Überlebens oder der Re-Hospitalisierung über das 30-Tage-Follow-up hinaus durch. Um die gesamte Dauer der beschriebenen vulnerablen Phase der AHI abzudecken, könnte auch eine Erweiterung um ein Follow-up nach sechs Monaten Sinn machen (Greene et al., 2015).

Außerdem wurde in dieser Studie die klinische Situation der PatientInnen nur zum Zeitpunkt der Aufnahme betrachtet. Die klinische Re-Evaluation wurde patienten- und zustandsbezogen individualisiert und nicht nach einem systematischen und

standardisierten Schema durch den ärztlichen Dienst durchgeführt. Deshalb konnten in der retrospektiven Betrachtung nur unvollständige Daten aus dem Aufenthalt erhoben werden. Um eine zeitliche Veränderung des klinischen Zustands einzubeziehen, inklusive beispielsweise Veränderung vom qSOFA Score über die Zeit, müsste eine systematische Datenerhebung auch während des Krankenhausaufenthalts durchgeführt werden.

Des Weiteren beziehen sich die hier gesammelten Daten auf hospitalisierte PatientInnen einer HFU. Dieses hospitalisierte Patientenkollektiv ist schon durch das Personal der Notaufnahme oder von anderen Stationen und Gesundheitseinrichtungen vorselektiert worden. Mit der Therapie wurde häufig schon vor der HFU-Aufnahme begonnen. So ist insbesondere bei PatientInnen, welche von der ICU auf die HFU kamen, mitunter bereits eine hämodynamische Stabilisierung durchgeführt worden. Auch bei PatientInnen aus der Notaufnahme oder von anderen Stationen und Einrichtungen ist dies denkbar. Diese therapeutischen Maßnahmen können sich auf den qSOFA Score bei Aufnahme auf die HFU ausgewirkt haben. Jedoch sollte in dieser Studie speziell auch das hospitalisierte Patientenkollektiv eines überregionalen HFU-Zentrums betrachtet werden. Entsprechend sind dies PatientInnen, welche nicht mehr nur einen klinischen Verdacht auf eine AHI, beispielsweise in der Notaufnahme, hatten und folglich mitunter auch schon eine erste akute Behandlung bekamen. In der Zusammenschau stellt diese Arbeit deshalb ein vollständiges Bild von AHI-PatientInnen im hospitalisierten klinischen Setting dar. Studien im Umfeld der Notaufnahme wären an dieser Stelle dennoch eine sinnvolle Ergänzung, da sie ebenfalls PatientInnen mit dem Verdacht auf eine HI miteinbeziehen. Zudem würde der Gebrauch des qSOFA Scores in der Notaufnahme damit weiter validiert werden können.

Zuletzt wurde kein direkter Vergleich der prognostischen Aussagekraft des qSOFA Scores mit anderen spezifischen Modellen zur Risikostratifizierung der AHI durchgeführt. Der Vergleich mit anderen Modellen auf Basis der publizierten Literatur wurde zwar angestellt, jedoch wäre ein studieninterner Vergleich hochwertiger. Dies ließ sich aber aufgrund fehlender Datenlage retrospektiv nicht durchführen.

5.7 Ausblick

Die vorliegende Untersuchung konnte insgesamt für PatientInnen mit einer AHI die Assoziation des qSOFA Scores mit dem Risiko eines schlechten Outcomes darstellen. Jedoch ist sie auch die erste Studie, die diese Fragestellung untersucht. Entsprechend werden weitere Studien nötig sein, um den Wert des qSOFA Scores in diesem und anlehenden klinischen Settings zu untersuchen und das Ergebnis zu bekräftigen.

Insbesondere erscheint eine Betrachtung des qSOFA Scores bei PatientInnen mit einer AHI in der Notaufnahme sinnvoll, da hier neben der tatsächlichen Krankenhausaufnahme ebenfalls ein logischer Zeitpunkt für die Erhebung des qSOFA Scores liegen würde. Ein Ziel der Risikostratifizierung ist schließlich die Beurteilungserleichterung für die klinischen Entscheidungsträger, wie mit einem PatientInnen weitervorgegangen werden und ob z.B. eine Therapieeskalation stattfinden sollte. Dies ist besonders interessant für junge oder nicht-kardiologisch ausgebildete Ärzte in der Notaufnahme und in Regionen mit weniger medizinischer Infrastruktur. Hier fehlt unter Umständen die klinische Expertise einen Hochrisiko-PatientInnen mit Verdacht auf AHI einzuschätzen. Ein einfacher Score, der in der Ersteinschätzung von AHI-PatientInnen Hilfestellung leisten könnte, hätte hier einen nicht zu unterschätzenden Mehrwert.

Weiterhin könnte eine Verbesserung des qSOFA Scores über eine Abwandlung oder Ergänzung mit anderen unabhängigen Prädiktoren sozusagen als *qSOFA-Plus Score* angestrebt werden. So könnte eine noch bessere prädiktive Aussagekraft erzielt werden, ohne den qSOFA Score wesentlich zu verkomplizieren. In einer Studie von Dimitrov et al. bei PatientInnen mit komplizierten intraabdominalen Infektionen konnte so beispielsweise der qSOFA Score ergänzt um das CRP eine akkuratere prognostische Aussage treffen als der qSOFA Score allein (Dimitrov et al., 2019). Sinto et al. konnten des Weiteren bei Notaufnahme-PatientInnen in Indonesien dem qSOFA Score ergänzt um das Laktat eine bessere Aussagekraft als dem qSOFA Score alleine bescheinigen (Sinto et al., 2020). Die Penetration eines solchen *qSOFA-Plus Scores* in den klinischen Alltag und in die Anwendung könnte als Abwandlung bzw. Ergänzung des qSOFA Scores wesentlich einfacher sein als bei gänzlich neuen Modellen zur Risikostratifizierung. Studien zur Identifikation und Kombination von ergänzenden Prädiktoren mit dem qSOFA Score könnten an dieser Stelle also auch für die AHI sinnvoll sein.

Des Weiteren könnte der Einbezug des klinischen Verlaufs im Rahmen der Behandlung über sogenannte *Delta Scores* ein interessantes Feld weiterer klinischer Forschung darstellen. Das Konzept der *Delta Scores* wurde teilweise schon in der Risikostratifizierung kritisch kranker PatientInnen in der Intensivmedizin verwendet, indem beispielsweise die Differenz eines Scores zwischen Aufnahme und Entlassung berechnet und die prognostische Aussagekraft hinsichtlich eines Follow-up überprüft wurde. So wurde bereits vor knapp 20 Jahren der *Delta-SOFA Score* in der Sepsisforschung publiziert (Ferreira et al., 2001). Anlehnend daran könnte z.B. ein *Delta-qSOFA Score* zwischen Aufnahme und einem bestimmten Zeitpunkt in der Behandlung oder gar zur Entlassung prognostische Aussagekraft für ein Kurzzeit-Follow-up haben. Dass der Patientenzustand zur Entlassung ebenfalls eine wichtige Größe für die Risikostratifizierung der AHI sein kann, konnte in der

Studie von Lenzi et al. schließlich über die sehr guten AUC-Werte ihres Scores von 0,84 bezüglich der 30-Tages-Mortalität dargestellt werden (Lenzi et al., 2016).

Darüber hinaus gehend sind zudem Studien zum direkten Vergleich des qSOFA Scores mit anderen bereits existierenden und spezifischen Modellen zur Risikostratifizierung der AHL anzustreben, um aussagekräftige und belastbare Gegenüberstellung des qSOFA Scores mit anderen Modellen zu ermöglichen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Fragestellung: Die Herzinsuffizienz (HI) ist weltweit eine sehr häufige Erkrankung und als akute Herzinsuffizienz (AHI) ein potenziell lebensbedrohlicher Krankheitszustand mit hohen Mortalitäts- und Re-Hospitalisierungsraten. Trotz zahlreicher Modelle bleibt die Risikostratifizierung der HI jedoch ein schwieriges Unterfangen. Keines der Modelle konnte sich in der klinischen Anwendung durchsetzen. Der quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) Score ist als simples Screening Instrument zur Identifikation von Patienten mit einer Sepsis bereits in breiterer Anwendung. Überschneidungen des klinischen Bildes zwischen Sepsis und AHI führten zur Fragestellung, ob der qSOFA Score auch eine prognostische Aussagekraft bei Patienten mit einer AHI innehat.

Material und Methoden: Es wurden klinische Daten von 240 Patienten einer Heart Failure Unit (HFU) retrospektiv gesammelt. Der qSOFA Score, sowie der SOFA Score und die SIRS Kriterien wurden zur Aufnahme bestimmt. Neben demografischen, klinischen, laborchemischen und echokardiografischen Werten wurde auf der Basis des Krankenhausinformationssystems ein Follow-up nach 30 Tagen dokumentiert. Der primäre Endpunkt war *Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik*.

Ergebnisse: Von den 240 Patienten (27 % weiblich, medianes Alter 64 Jahre) hatten 25 Patienten (10 %) einen qSOFA Score von ≥ 2 Punkten und 126 Patienten (53 %) erfüllten kein qSOFA Kriterium. Die untersuchte HFU-Kohorte hatte eine relevante Krankheitslast und war einem erhöhten Risiko eines schlechten Outcomes ausgesetzt. Im 30-Tage-Follow-up erreichten 46 Patienten (21 %) den primären Endpunkt, wobei 17 Patienten (8 %) verstarben und 34 Patienten (17 %) wegen ihrer HI re-hospitalisiert wurden. Patienten mit einem positiven qSOFA Score erreichten diesen Endpunkt signifikant häufiger (48 % vs. 19 %; $p=0,002$). Die Receiver Operation Characteristic (ROC) Analyse zeigte eine moderate Vorhersagekraft bezüglich des kombinierten Endpunktes (AUC 0,63; $p<0,01$) und bezüglich der Mortalität (AUC 0,7; $p<0,01$). Der optimale Grenzwert für den qSOFA Score lag bei 1 Punkt mit einer Sensitivität von 66 % und einer Spezifität von 44 %. Der Vergleich des qSOFA mit dem SOFA und SIRS Modell zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: In dieser Arbeit hatte der qSOFA Score eine akzeptable Aussagekraft, um den Krankheitsschweregrad und das Risiko eines schlechten Outcomes von hospitalisierten Patienten mit AHI zu operationalisieren. Die Modelle SOFA und SIRS schnitten ähnlich ab. Im Vergleich zu anderen spezifischeren Modellen besticht der qSOFA Score durch seine Einfachheit. Der qSOFA Score kann also bei der Diagnostik- und Therapieplanung als ergänzendes Tool eingesetzt werden. Weitere klinische Forschung sollte Ergänzungen und Abwandlungen des qSOFA Scores im Setting der AHI berücksichtigen.

7 ABSTRACT

Background and problem: On a world-wide scale heart failure (HF) is a very common disease and as acute heart failure (AHF) it can be a potentially life-threatening condition with high mortality and rehospitalization rates. Despite the introduction of several models and fairly good prognostic power, risk stratification of HF stays difficult. Especially, when looking at clinical use. None of these models is evidentially preferred over others. The quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) Score, however, is a simple screening tool for identification of septic patients at high risk of an adverse outcome and it is already being used frequently at the bedside. Because AHF and sepsis share some common clinical features, the question arose, whether the qSOFA Score has a prognostic capacity for patients with AHF.

Material and methods: Clinical data of 240 hospitalized patients of a Heart Failure Unit (HFU) was collected retrospectively. The qSOFA, SOFA Scores and SIRS criteria were calculated on admission. Besides demographical, clinical, laboratory and echocardiographic data, a 30-day-follow-up was performed on hospital charts. The primary endpoint is a combined outcome of *death or readmission due to worsening of heart failure symptoms*.

Results: Of 240 patients (27 % female, median age 64 years) 25 patients (10 %) had a positive qSOFA Score of ≥ 2 points, whereas 126 patients (53 %) did not fulfill any qSOFA criterium. The study population of in-patients with AHF had a relevant risk of a severe condition and adverse outcome. After 30 days 46 patients (21 %) reached the primary endpoint, of which 17 patients (8 %) died und 34 patients (17 %) were readmitted. When having a positive qSOFA Score the patients attained the endpoint significantly more often (48 % vs. 19 %, $p=0,002$). The Receiver Operation Characteristic (ROC) analysis showed moderate discriminative power of the qSOFA Score regarding the primary endpoint (AUC 0,63; $p<0,01$) and 30-day-mortality (AUC 0,7; $p<0,01$). The optimal qSOFA cut-off was found to be 1 point with a sensitivity of 66% and a specificity of 44%. The comparison between the qSOFA with the SOFA and SIRS model revealed no significant difference.

Conclusion: In this study the qSOFA Score had an acceptable prognostic power to operationalize disease severity and the risk of adverse outcome in patients with AHF. The SOFA and SIRS models showed similar results. In comparison with other more specific models the qSOFA score impresses with its simplicity. Conclusively, the qSOFA Score therefore could serve as an additional, easy-to-use tool when contemplating possible diagnostic and therapeutic strategies in AHF patients. Nevertheless, future research should consider supplements to or derivates of the qSOFA Score in the setting of AHF.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ACC	American College of Cardiology (Amerikanisches College für Kardiologie)
ACCP	American College of Chest Physicians
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADCHI	Akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry (Studie)
AF	Atemfrequenz
AHA	American Heart Association (Amerikanische Herzgesellschaft)
AHI	Akute Herzinsuffizienz
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT ₁	Angiotensin-1
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BÄK	Bundesärztekammer
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index (Körpermassen-Index)
BNP	Brain-Natriuretisches-Peptid
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CFS	Clinical Frailty Scale
CHARM	Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction on Mortality and Morbidity (Studie)
CHI	Chronische Herzinsuffizienz
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)

CPU	Chest Pain Unit (Brustschmerz-Einheit)
CRT	Kardialer Resynchronisationstherapie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
DM	Diabetes mellitus
DOAK	direkte orale Antikoagulation
EFFECT	Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment (Studie)
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine (Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin)
F _i O ₂	inhalative Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
GTWG-HF	Get With The Guidelines – Heart Failure (Studie)
HF	Herzfrequenz
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion
HF-NET	Herzinsuffizienz-Netzwerk
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HFU	Heart Failure Unit (Herzinsuffizienzeinheit)
HI	Herzinsuffizienz
HRST	Herzrhythmusstörung
HTX	Herztransplantation
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
IQR	Interquartile Range (Interquartilenabstand)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MAGGIC	Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (Studie)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MI	Myokardinfarkt
NPV	Negative Predictive Value (Negativ prädiktiver Wert)
NTproBNP	Aminoterminales pro-Brain-Natriuretisches-Peptid
NYHA	New York Heart Association (New Yorker Herz Gesellschaft)
OAK	orale Antikoagulation
P _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PPV	Positive Predictive Value (Positiv prädiktiver Wert)
proBNP	pro-Brain-Natriuretisches-Peptid
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver Operation Characteristic
RR	Blutdruck
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Standarddeviation (Standardabweichung)
Sepsis-3	third international consensus definitons for sepsis and septic shock (3. Internat. Konsensusdefinition für Sepsis und septischen Schock)
SGLT 2	Sodium-dependent-Glucose-Cotransporter-2
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UHZ	Universitäres Herzzentrum
UR	Upper Reference Limit (Oberer Referenzbereich)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAD	Ventrikuläres Unterstützungssystem
\bar{x}	Mittelwert

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Ätiologische Gruppen der HI. Mod. nach (Ponikowski et al., 2016).....	3
Abbildung 2. ACC/AHA und NYHA Stadien der HI. Mod. nach (Yancy et al., 2013).....	6
Abbildung 3. NOHRIA-Klassifikation. Mod. nach (Nohria et al., 2003).....	7
Abbildung 4. Therapiesäulen der HI. Mod. nach (BÄK et al., 2017).....	10
Abbildung 5. Kaplan-Meier-Überlebenskurven der AHI. Mod. nach (Owan et al., 2006)...	13
Abbildung 6. Organisationsstruktur der HF-NETs. Mod. nach (Ertl et al., 2016).....	14
Abbildung 7. Zusammensetzung der Studienkohorte.....	27
Abbildung 8. Altersverteilung der Studienkohorte.....	28
Abbildung 9. Verteilung auf die NOHRIA Klassifikation zur Aufnahme.....	30
Abbildung 10. Verteilung auf die LVEF Kategorien zur Aufnahme.....	31
Abbildung 11. Fokus der vermuteten Infektion.....	32
Abbildung 12. Organschaden von Leber, Herz und Niere.....	32
Abbildung 13. Multipler Organschaden.....	33
Abbildung 14. HFU Behandlungsdauer.....	34
Abbildung 15. Multipler Organschaden am Aufnahmetag vs. an Tag 3 (\pm 2 Tage).....	35
Abbildung 16. Erreichte vs. nicht-erreichte Endpunkte.....	35
Abbildung 17. Clinical Frailty Scale im Follow up.....	36
Abbildung 18. NYHA Klassifikation im Follow-up.....	37
Abbildung 19. Punkteverteilung qSOFA Score.....	38
Abbildung 20. Punkteverteilung SOFA Score.....	39
Abbildung 21. Verteilung auf die SIRS Kriterien.....	40
Abbildung 22. ROC Kurven - qSOFA hinsichtlich der Endpunkte.....	44
Abbildung 23. qSOFA Grenzwert \geq 1 Punkt und Outcome im Follow-up.....	46
Abbildung 24. ROC von qSOFA, SOFA und SIRS hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik.....	48
Abbildung 25. ROC von qSOFA, SOFA und SIRS hinsichtlich Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik.....	49
Abbildung 26. ROC von qSOFA, SOFA und SIRS hinsichtlich Mortalität.....	50

10 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Definition der Endorganschäden	24
Tabelle 2. Patientencharakteristika	28
Tabelle 3. HFU Aufnahmegründe.....	29
Tabelle 4. Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren	29
Tabelle 5. Klinische Präsentation bei Aufnahme	31
Tabelle 6. Therapiebedarf auf der HFU.....	34
Tabelle 7. Flüssigkeitsretention und Klinische Geschichte im Follow-up	37
Tabelle 8. qSOFA Score und Aufnahmeparameter	41
Tabelle 9. qSOFA Score und Parameter aus dem HFU Aufenthalt	42
Tabelle 10. qSOFA Score und Follow-up Parameter	43
Tabelle 11. AUC der qSOFA ROC	44
Tabelle 12. Vergleich der qSOFA Grenzwerte	45
Tabelle 13. qSOFA Grenzwert ≥ 1 Punkt und Parameter aus Aufnahme, HFU-Aufenthalt und Follow-up	47
Tabelle 14. AUC der ROC von qSOFA, SOFA und SIRS hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Tod oder Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik.....	48
Tabelle 15. AUC der ROC von qSOFA, SOFA und SIRS hinsichtlich Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienzsymptomatik	49
Tabelle 16. AUC der ROC von qSOFA, SOFA und SIRS hinsichtlich Mortalität.....	50

11 LITERATURVERZEICHNIS

- Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW & Young JB. (2008). Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure. Insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol*, 52(5), 347–356.
- Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K & Mebazaa A. (2020). Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*, 6(1), 16.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM & Ip JH. (2005). Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *New Engl J Med*, 352(3), 225–237.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S & Zamorano JL. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 38(36), 2739–2791.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, Ferranti SD de, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS & Muntner P. (2018). Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 137(12), e67-e492.
- Biegus J, Zymlński R, Sokolski M, Nawrocka S, Siwołowski P, Szachniewicz J, Jankowska EA, Banasiak W & Ponikowski P. (2012). Liver function tests in patients with acute heart failure. *Pol Arch Med Wewn*, 122(10), 471–479.
- Bone RC. (1991). Let's agree on terminology: definitions of sepsis. *Crit Care Med*, 19(7), 973–976.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM & Sibbald WJ. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101(6), 1644–1655.
- Braunwald E. (1997). Cardiovascular Medicine at the Turn of the Millennium: Triumphs, Concerns, and Opportunities. *New Engl J Med*, 337(19), 1360–1369.
- Brenner S, Störk S & Angermann CE. (2009). Behandlung der chronischen Linksherzinsuffizienz. *Internist (Berl)* [Treatment of chronic left ventricular failure], 50(12), 1325–1336.

- Buddeke J, Valstar GB, van Dis I, Visseren FLJ, Rutten FH, den Ruijter HM, Vaartjes I & Bots ML. (2020). Mortality after hospital admission for heart failure: improvement over time, equally strong in women as in men. *BMC Public Health*, 20(1), 36.
- Bui AL, Horwich TB & Fonarow GC. (2011). Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 8(1), 30–41.
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2017). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, (2. Auflage, Version 3).
- Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez de Diego JJ, Oliva MJ, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, Magne J, Martinez C, La Morena G de, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, Salustri A, van de Veire N, Bardeleben RS von, Vinereanu D, Voigt J-U, Zamorano JL, Bernard A, Donal E, Lang RM, Badano LP & Lancellotti P. (2015). Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16(9), 1031–1041.
- Canepa M, Fonseca C, Chioncel O, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Mebazaa A, Piepoli MF, Tavazzi L & Maggioni AP. (2018). Performance of Prognostic Risk Scores in Chronic Heart Failure Patients Enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *JACC Heart Fail*, 6(6), 452–462.
- Christ M, Störk S, Dörr M, Heppner HJ, Müller C, Wachter R & Riemer U. (2016). Heart failure epidemiology 2000-2013. Insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 1009–1018.
- Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD & Edelson DP. (2017). Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*, 195(7), 906–911.
- Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD & Edelson DP. (2015). Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 192(8), 958–964.
- Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA & Tang ASL. (2013). An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*, 34(46), 3547–3556.
- Collins SP & Pang PS. (2019). Acute Heart Failure Risk Stratification. *Circulation*, 139(9), 1157–1161.
- Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M & Roberts RS. (2000). Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*, 21(24), 2071–2078.
- The CONSENSUS Trial Study Group. (1987). Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *New Engl J Med*, 316(23), 1429–1435.

- Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R & Francis DP. (2014). The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*, 171(3), 368–376.
- Costa RT, Nassar AP & Caruso P. (2018). Accuracy of SOFA, qSOFA, and SIRS scores for mortality in cancer patients admitted to an intensive care unit with suspected infection. *J Crit Care*, 45, 52–57.
- Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ & Hillege HL. (2014). Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*, 35(7), 455–469.
- Demissei BG, Postmus D, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Givertz MM, Bloomfield DM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL & Voors AA. (2017). Plasma Biomarkers to Predict or Rule Out Early Post-Discharge Events After Hospitalization for Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail*, 19(6), 728–738.
- Demissei BG, Valente MAE, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, Givertz MM, Bloomfield DM, Dittrich H, van der Meer P, van Veldhuisen DJ, Hillege HL & Voors AA. (2016). Optimizing clinical use of biomarkers in high-risk acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*, 18(3), 269–280.
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Hrsg.). (2020). HFU: Zertifizierung von Heart Failure Units, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. [Zugriff am 14.09.2020]. Verfügbar unter <https://hfu.dgk.org/>
- Di Tanna GL, Wirtz H, Burrows KL & Globe G. (2020). Evaluating risk prediction models for adults with heart failure: A systematic literature review. *PloS One*, 15(1), e0224135.
- Díez J. (2017). Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail*, 19(2), 167–176.
- Digitalis Investigation Group. (1997). The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New Engl J Med*, 336(8), 525–533.
- Dimitrov E, Minkov G, Enchev E, Halacheva K & Yovtchev Y. (2019). A combination of C-reactive protein and quick sequential organ failure assessment (qSOFA) score has better prognostic accuracy than qSOFA alone in patients with complicated intra-abdominal infections. *Acta Chir Belg*, 1–5.
- Dolgin, M. (Hrsg.). (1994). Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels (A Little, Brown handbook, 9. Auflage): Little Brown and Co. Boston, Massachusetts, USA.
- Dulhunty JM, Lipman J & Finfer S. (2008). Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. *Intensive Care Med*, 34(9), 1654–1661.
- Eapen ZJ, Liang L, Fonarow GC, Heidenreich PA, Curtis LH, Peterson ED & Hernandez AF. (2013). Validated, electronic health record deployable prediction models for assessing patient risk of 30-day rehospitalization and mortality in older heart failure patients. *JACC Heart Fail*, 1(3), 245–251.
- Ertl G, Angermann CE, Bekeredjian R, Beyersdorf F, Güder G, Gummert J, Katus HA, Kindermann I, Pauschinger M, Perings S, Raake PWJ, Störk S, Scheidt Wv, Welz S & Böhm M. (2016). Aufbau und Organisation von Herzinsuffizienz-Netzwerken

- (HF-NETs) und Herzinsuffizienz-Einheiten („Heart Failure Units“, HFUs) zur Optimierung der Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologe*, 10(4), 222–235.
- Eurotransplant International Foundation (Hrsg.). (2020). Eurotransplant Yearly Statistics Overview - 2019. [Zugriff am 08.06.2020]. Verfügbar unter <https://www.eurotransplant.org/statistics/yearly-statistics/>
- Felker GM, Hasselblad V, Tang WHW, Hernandez AF, Armstrong PW, Fonarow GC, Voors AA, Metra M, McMurray JJV, Butler J, Heizer GM, Dickstein K, Massie BM, Atar D, Troughton RW, Anker SD, Califf RM, Starling RC & O'Connor CM. (2012). Troponin I in acute decompensated heart failure: insights from the ASCEND-HF study. *Eur J Heart Fail*, 14(11), 1257–1264.
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C & Vincent JL. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, 286(14), 1754–1758.
- Finkelsztejn EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K, Arbo JE, Berlin DA, Schenck EJ, Choi AMK & Siempos II. (2017). Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care*, 21(1), 73.
- Fleming LM, Gavin M, Piatkowski G, Chang JD & Mukamal KJ. (2014). Derivation and validation of a 30-day heart failure readmission model. *Am J Cardiol*, 114(9), 1379–1382.
- Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW & Boscardin WJ. (2005). Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*, 293(5), 572–580.
- Formiga F, Masip J, Chivite D & Corbella X. (2017). Applicability of the heart failure Readmission Risk score: A first European study. *Int J Cardiol*, 236, 304–309.
- Forrester JS, Diamond GA, Chatterjee K & Swan HJ. (1976). Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *New Engl J Med*, 295(25), 1404–1413.
- Forrester JS, Diamond GA & Swan HJC. (1977). Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 39(2), 137–145.
- Franchini S & Duca A. (2016). qSOFA should replace SIRS as the screening tool for sepsis. *Crit Care*, 20(1), 409.
- Franchini S, Scarallo L, Carlucci M, Cabrini L & Tresoldi M. (2019). SIRS or qSOFA? Is that the question? Clinical and methodological observations from a meta-analysis and critical review on the prognostication of patients with suspected sepsis outside the ICU. *Intern Emerg Med*, 14(4), 593–602.
- Gaini S, Relster MM, Pedersen C & Johansen IS. (2019). Prediction of 28-days mortality with sequential organ failure assessment (SOFA), quick SOFA (qSOFA) and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) - A retrospective study of medical patients with acute infectious disease. *Int J Infect Dis*, 78, 1–7.
- Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, Lombardi M, Gerber B, Plein S, Neglia D, Edvardsen T, Kitsiou A, Scholte AJHA, Schröder S, Cosyns B, Gargiulo P, Zamorano JL & Perrone-Filardi P. (2014). Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with

- chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J*, 35(48), 3417–3425.
- Gracia E, Singh P, Collins S, Chioncel O, Pang P & Butler J. (2018). The Vulnerable Phase of Heart Failure. *Am J Ther*, 25(4), e456-64.
- Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J & Gheorghiade M. (2015). The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 12(4), 220–229.
- Güder G & Ertl G. (2016). Heart Failure Units als Voraussetzung zu einer strukturierten Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz. *Aktuel Kardiol*, 5(03), 212–215.
- Gustafsson F & Rogers JG. (2017). Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail*, 19(5), 595–602.
- Harjola V-P, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca H-P, Chioncel O, Collins SP, Doehner W, Filippatos GS, Flammer AJ, Fuhrmann V, Lainscak M, Lassus J, Legrand M, Masip J, Mueller C, Papp Z, Parissis J, Platz E, Rudiger A, Ruschitzka F, Schäfer A, Seferovic PM, Skouri H, Yilmaz MB & Mebazaa A. (2017). Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*, 19(7), 821–836.
- Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S & Strout T. (2017). Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med*, 35(11), 1730–1733.
- He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C & Whelton PK. (2001). Risk Factors for Congestive Heart Failure in US Men and Women. *Arch Intern Med*, 161(7), 996.
- Herold G. (2020). Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis: Selbstverl. Köln.
- Herwanto V, Shetty A, Nalos M, Chakraborty M, McLean A, Eslick GD & Tang B. (2019). Accuracy of Quick Sequential Organ Failure Assessment Score to Predict Sepsis Mortality in 121 Studies Including 1,716,017 Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Explor*, 1(9), e0043.
- Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB & Levy D. (1993). The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, 22(4), A6-A13.
- Howlett JG. (2013). Should we perform a heart failure risk score? *Circ Heart Fail*, 6(1), 4–5.
- Hummel A, Empe K, Dörr M & Felix SB. (2015). De novo acute heart failure and acutely decompensated chronic heart failure. *Dtsch Arztebl Int*, 112(17), 298–310.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW & Yancy CW. (2009). 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task

- Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 119(14), e391-479.
- Januzzi JL, Filippatos G, Nieminen M & Gheorghiade M. (2012). Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J*, 33(18), 2265–2271.
- Jentzer JC, Bennett C, Wiley BM, Murphree DH, Keegan MT, Gajic O, Wright RS & Barsness GW. (2018). Predictive Value of the Sequential Organ Failure Assessment Score for Mortality in a Contemporary Cardiac Intensive Care Unit Population. *J Am Heart Assoc*, 7(6).
- Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JWT, Capewell S & McMurray JJV. (2009). Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*, 119(4), 515–523.
- Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y & Lu Y. (2018). Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 26(1), 56.
- Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR & Taylor CJ. (2019). Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 21(11), 1306–1325.
- Kannan A & Janardhanan R. (2014). Hypertension as a risk factor for heart failure. *Curr Hypertens Rep*, 16(7), 447.
- Kemp CD & Conte JV. (2012). The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*, 21(5), 365–371.
- Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M & Moran A. (2013). Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol*, 168(2), 1186–1194.
- Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB & Naftel DC. (2017). Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant*, 36(10), 1080–1086.
- Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J & Lang RM. (2007). Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol*, 50(5), 381–396.
- Krumholz HM, Chaudhry SI, Spertus JA, Mattera JA, Hodshon B & Herrin J. (2016). Do Non-Clinical Factors Improve Prediction of Readmission Risk?: Results From the Tele-HF Study. *JACC Heart Fail*, 4(1), 12–20.
- Kurmani S & Squire I. (2017). Acute Heart Failure. Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*, 14(5), 385–392.
- Lagu T, Pekow PS, Shieh M-S, Stefan M, Pack QR, Kashef MA, Atreya AR, Valania G, Slawsky MT & Lindenauer PK. (2016). Validation and Comparison of Seven Mortality Prediction Models for Hospitalized Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Heart Fail*, 9(8).
- Lambden S, Laterre PF, Levy MM & Francois B. (2019). The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*, 23(1), 374.

- Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola V-P, van Kimmenade R, Pathak A, Mueller T, Disomma S, Metra M, Pascual-Figal D, Laribi S, Logeart D, Noura S, Sato N, Potocki M, Parenica J, Collet C, Cohen-Solal A, Januzzi JL & Mebazaa A. (2013). Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*, 168(3), 2186–2194.
- Lee DS, Lee JS, Schull MJ, Borgundvaag B, Edmonds ML, Ivankovic M, McLeod SL, Dreyer JF, Sabbah S, Levy PD, O'Neill T, Chong A, Stukel TA, Austin PC & Tu JV. (2019). Prospective Validation of the Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade for Acute Heart Failure. *Circulation*, 139(9).
- Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D & Tu JV. (2003). Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*, 290(19), 2581–2587.
- Lenzi J, Avaldi VM, Hernandez-Boussard T, Descovich C, Castaldini I, Urbinati S, Di Pasquale G, Rucci P & Fantini MP. (2016). Risk-adjustment models for heart failure patients' 30-day mortality and readmission rates: the incremental value of clinical data abstracted from medical charts beyond hospital discharge record. *BMC Health Serv Res*, 16, 473.
- Leong KTG, Wong LY, Aung KCY, Macdonald M, Cao Y, Lee S, Chow WL, Doddamani S & Richards AM. (2017). Risk Stratification Model for 30-Day Heart Failure Readmission in a Multiethnic South East Asian Community. *Am J Cardiol*, 119(9), 1428–1432.
- Lesyuk W, Kriza C & Kolominsky-Rabas P. (2018). Cost-of-illness studies in heart failure. A systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord*, 18(1), 74.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N & Roth D. (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 130(6), 461–470.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin Emelia J., Kupka MJ, Ho KKL, Murabito J & Vasan RS. (2002). Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. *New Engl J Med*, 347(18), 1397–1402.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB & Ho KKL. (1996). The Progression From Hypertension to Congestive Heart Failure. *JAMA*, 275(20), 1557–1562.
- Liu YC, Luo YY, Zhang X, Shou ST, Gao YL, Lu B, Li C & Chai YF. (2019). Quick Sequential Organ Failure Assessment as a prognostic factor for infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*, 14(4).
- Lo RSL, Leung LY, Brabrand M, Yeung CY, Chan SY, Lam CCY, Hung KKC & Graham CA. (2019). qSOFA is a Poor Predictor of Short-Term Mortality in All Patients: A Systematic Review of 410,000 Patients. *J Clin Med*, 8(1).
- MADSEN BK, HANSEN JF, Stockholm KH, Brons J, HUSUM D & MORTENSEN LS. (1994). Chrome congestive heart failure. *Eur Heart J*, 15(3), 303–310.
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H,

- Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F & Tavazzi L. (2013). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*, 15(7), 808–817.
- Marwick TH, Raman SV, Carrió I & Bax JJ. (2010). Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3(4), 429–439.
- McMurray JJV. (2010). Clinical practice. Systolic heart failure. *New Engl J Med*, 362(3), 228–238.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K & Zile MR. (2014). Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New Engl J Med*, 371(11), 993–1004.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang C-E, Chopra VK, Boer RA de, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M & Langkilde A-M. (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New Engl J Med*, 381(21), 1995–2008.
- Mentz RJ & Felker GM. (2013). Noncardiac comorbidities and acute heart failure patients. *Heart Fail Clin*, 9(3), 359-67.
- Michaud AM, Parker SIA, Ganshorn H, Ezekowitz JA & McRae AD. (2018). Prediction of Early Adverse Events in Emergency Department Patients With Acute Heart Failure: A Systematic Review. *Can J Cardiol*, 34(2).
- Moskowitz A, Patel PV, Grossestreuer AV, Chase M, Shapiro NI, Berg K, Cocchi MN, Holmberg MJ & Donnino MW. (2017). Quick Sequential Organ Failure Assessment and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria as Predictors of Critical Care Intervention Among Patients With Suspected Infection. *Crit Care Med*, 45(11), 1813–1819.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW & Andrews ML. (2002). Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *New Engl J Med*, 346(12), 877–883.
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R & Zembala MO. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*, 14(14), 1435–1534.
- Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G & Dietz R. (2009). Heart failure. The commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int*, 106(16), 269–275.
- Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH & Stevenson LW. (2003). Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 41(10), 1797–1804.

- O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Gattis Stough W, Gheorghide M, Greenberg BH, Yancy CW, Young JB & Fonarow GC. (2008). Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure. An analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*, 156(4), 662–673.
- O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, Tasissa G, Califf RM, Fiuzat M, Rogers JG, Leier CV & Stevenson LW. (2010). Triage after hospitalization with advanced heart failure. The ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol*, 55(9), 872–878.
- O'Connor CM, Mentz RJ, Cotter G, Metra M, Cleland JG, Davison BA, Givertz MM, Mansoor GA, Ponikowski P, Teerlink JR, Voors AA, Fiuzat M, Wojdyla D, Chiswell K & Massie BM. (2012). The PROTECT in-hospital risk model. 7-day outcome in patients hospitalized with acute heart failure and renal dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 14(6), 605–612.
- Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prütz F, Haverkamp W & Garbe E. (2015). Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany. A study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol*, 104(8), 688–696.
- Ouwkerk W, Voors AA & Zwinderman AH. (2014). Factors Influencing the Predictive Power of Models for Predicting Mortality and/or Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, 2(5), 429–436.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL & Redfield MM. (2006). Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New Engl J Med*, 355(3), 251–259.
- Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, Ware LB, Bernard GR & Ely EW. (2009). Derivation and validation of Spo₂/Fio₂ ratio to impute for Pao₂/Fio₂ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med*, 37(4), 1317–1321.
- Park HK, Kim WY, Kim MC, Jung W & Ko BS. (2017). Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department. *J Crit Care*, 42, 12–17.
- Paul S & Harshaw-Ellis K. (2019). Evolving Use of Biomarkers in the Management of Heart Failure. *Cardiol Rev*, 27(3), 153–159.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, Keulenaer G de, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG & Brutsaert DL. (2007). How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 28(20), 2539–2550.
- Pearse SG & Cowie MR. (2014). Heart failure. Classification and pathophysiology. *Medicine*, 42(10), 556–561.

- Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC & Masoudi FA. (2010). A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 3(1), 25–32.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J & Wittes J. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *New Engl J Med*, 341(10), 709–717.
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA & Doughty RN. (2013). Predicting survival in heart failure. A risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*, 34(19), 1404–1413.
- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, Jaarsma T, Krum H, Rastogi V, Rohde LE, Samal UC, Shimokawa H, Budi Siswanto B, Sliwa K & Filippatos G. (2014). Heart failure. Preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*, 1(1), 4–25.
- Ponikowski P & Jankowska EA. (2015). Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 68(4), 331–337.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH & van der Meer P. (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(27), 2129–2200.
- Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, Cano L, Cabanes R, Altimir S, Coll R, Pascual T & Valle V. (2010). Mortality and cause of death in patients with heart failure: findings at a specialist multidisciplinary heart failure unit. *Rev Esp Cardiol*, 63(3), 303–314.
- Probst L, Schalk E, Liebrechts T, Zeremski V, Tzalavras A, Bergwelt-Baildon M von, Hesse N, Prinz J, Vehreschild JJ, Shimabukuro-Vornhagen A, Eichenauer DA, Garcia Borrega J, Kochanek M & Böll B. (2019). Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study. *J Intensive Care*, 7, 41.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith C, Backer DP de, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, van der Poll T, Vincent J-L, Wiersinga WJ, Zimmerman JL & Dellinger RP. (2017). Surviving Sepsis

- Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*, 45(3), 486–552.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I & Mitnitski A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*, 173(5), 489–495.
- Roger VL. (2013). Epidemiology of heart failure. *Circ Res*, 113(6), 646–659.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D & Turner MB. (2012). Executive summary. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 125(1), 188–197.
- Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, Bayes-Genis A, Verdiani V, Bettari L, Lazzarini V, Damman P, Tijssen JG & Pinto YM. (2014). A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European coLaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score. *Heart*, 100(2), 115–125.
- Samsky MD, Dunning A, DeVore AD, Schulte PJ, Starling RC, Tang WHW, Armstrong PW, Ezekowitz JA, Butler J, McMurray JJ, Teerlink JR, Voors AA, Metra M, Mentz RJ, O'Connor CM, Patel CB & Hernandez AF. (2016). Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: insights from ASCEND-HF. *Eur J Heart Fail*, 18(4), 424–432.
- Sánchez-Marteles M, Rubio Gracia J & Giménez López I. (2016). Pathophysiology of acute heart failure. A world to know. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 216(1), 38–46.
- Sartipy U, Dahlström U, Edner M & Lund LH. (2014). Predicting survival in heart failure. Validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry. *Eur J Heart Fail*, 16(2), 173–179.
- Sawano M, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nagai T, Goda A, Mizuno A, Sujino Y, Nagatomo Y, Kohno T, Anzai T, Fukuda K & Yoshikawa T. (2018). Performance of the MAGGIC heart failure risk score and its modification with the addition of discharge natriuretic peptides. *ESC Heart Fail*, 5(4).
- Serafim R, Gomes JA, Salluh J & Póvoa P. (2018). A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, 153(3), 646–655.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ & Angus DC. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 762–774.

- Shah AM & Mann DL. (2011). In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure. Recent advances in basic science. *The Lancet*, 378(9792), 704–712.
- Simpson J & McMurray JJV. (2018). Prognostic Modeling in Heart Failure: Time for a Reboot*. *JACC: Heart Failure*, 6(6), 463–464.
- Singer AJ, Ng J, Thode HC, Spiegel R & Weingart S. (2017). Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients With and Without Suspected Infection. *Ann Emerg Med*, 69(4), 475–479.
- Singer M. (2016). The new sepsis consensus definitions (Sepsis-3). The good, the not-so-bad, and the actually-quite-pretty. *Intensive Care Med*, 42(12), 2027–2029.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L & Angus DC. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810.
- Sinto R, Suwanto S, Lie KC, Harimurti K, Widodo D & Pohan HT. (2020). Prognostic accuracy of the quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)-lactate criteria for mortality in adults with suspected bacterial infection in the emergency department of a hospital with limited resources. *Emerg Med J*, 37(6), 363–369.
- Sohaib SMA, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, Sutton R, Kanagaratnam P, Francis DP & Whinnett ZI. (2015). Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail*, 3(4), 327–336.
- Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Young JB, Michelson EL & Pfeffer MA. (2007). Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 116(13), 1482–1487.
- Song J-U, Sin CK, Park HK, Shim SR & Lee J. (2018). Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 22(1), 28.
- Sprung CL, Sakr Y, Vincent J-L, Le Gall J-R, Reinhart K, Ranieri VM, Gerlach H, Fielden J, Groba CB & Payen D. (2006). An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med*, 32(3), 421–427.
- Sprung CL, Schein RMH & Balk RA. (2016). The new sepsis consensus definitions: the good, the bad and the ugly. *Intensive Care Med*, 42(12), 2024–2026.
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.). (2020). Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. [Zugriff am 04.06.2020]. Verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-ingesamt.html>
- Stevenson LW. (2005). Design of therapy for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*, 7(3), 323–331.

- Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S & Klebs S. (2017). Epidemiology of heart failure in Germany. A retrospective database study. *Clin Res Cardiol*, 106(11), 913–922.
- Teasdale G & Jennett B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *The Lancet*, 2(7872), 81–84.
- Thomas SS & Nohria A. (2012). Hemodynamic Classifications of Acute Heart Failure and Their Clinical Application. *Circ J*, 76(2), 278–286.
- Toyoda Y, Guy TS & Kashem A. (2013). Present Status and Future Perspectives of Heart Transplantation. *Circ J*, 77(5), 1097–1110.
- Trivedi JR, Cheng A, Singh R, Williams ML & Slaughter MS. (2014). Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. *Ann Thorac Surg*, 98(3), 830–834.
- Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, Angermann CE, Dahlstrom U, Ouwerkerk W, Tay WT, Dickstein K, Ertl G, Hassanein M, Perrone SV, Ghadanfar M, Schweizer A, Oberfell A, Lam CSP, Filippatos G & Collins SP. (2020). Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *The Lancet Global Health*, 8(3), e411-e422.
- Tschierschke R, Katus HA & Raake PWJ. (2013). Erste "Advanced Heart Failure Unit" am Herzzentrum der Universitätsklinik Heidelberg. *Dtsch Med Wochenschr*, 138(12), 603–607.
- UKE (Hrsg.). (2020a). UKE - Kardiologie - Bereich | Herzinsuffizienz. [Zugriff am 04.06.2020]. Verfügbar unter <https://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/kardiologie/ueber-die-klinik/bereich-herzinsuffizienz/index.html>
- UKE (Hrsg.). (2020b). UKE - Kardiologie - Herzinsuffizienz & Transplantation. [Zugriff am 04.06.2020]. Verfügbar unter <https://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/kardiologie/behandlungsangebot/herzinsuffizienz-transplantation/index.html#id577136>
- UKE (Hrsg.). (2020c). UKE - Kardiologie - Komplexe Therapien. [Zugriff am 04.06.2020]. Verfügbar unter <https://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/kardiologie/behandlungsangebot/komplexe-therapien/index.html#id572873>
- Vader JM, LaRue SJ, Stevens SR, Mentz RJ, DeVore AD, Lala A, Groarke JD, AbouEzzeddine OF, Dunlay SM, Grodin JL, Dávila-Román VG & Las Fuentes L de. (2016). Timing and Causes of Readmission After Acute Heart Failure Hospitalization- Insights From the Heart Failure Network Trials. *Journal of Cardiac Failure*, 22(11), 875–883.
- Vincent JL, Martin GS & Levy MM. (2016). qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care*, 20(1), 210.
- Vincent JL, Mendonça A de, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F & Blecher S. (1998). Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective

study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*, 26(11), 1793–1800.

- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça A de, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM & Thijs LG. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22(7), 707–710.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, AlMazroa MA, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez M-G, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Abdulhak AB, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT-A, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, Vaccaro KC de, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, Leo D de, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FGR, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo J-P, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Ma J, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Memish ZA, Mensah GA, Merriman TR, Meyer A-C, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KV, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, León FR de, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel

- DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Silberberg D, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJC, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SRM, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh P-H, Zaidi AKM, Zheng Z-J, Zonies D, Lopez AD & Murray CJL. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2163–2196.
- Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H & Lappas G. (2001). Heart failure in the general population of men - morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med*, 249(3), 253–261.
- Wussler D, Kozuharov N, Sabti Z, Walter J, Strebel I, Scholl L, Miró O, Rossello X, Martín-Sánchez FJ, Pocock SJ, Nowak A, Badertscher P, Twerenbold R, Wildi K, Puelacher C, du, Fay de Lavallaz J, Shrestha S, Strauch O, Flores D, Nestelberger T, Boeddinghaus J, Schumacher C, Goudev A, Pfister O, Breidthardt T & Mueller C. (2019). External Validation of the MEESI Acute Heart Failure Risk Score: A Cohort Study. *Ann Intern Med*, 170(4).
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ & Wilkoff BL. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 128(16), e240-327.
- Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M & Nakao K. (1994). Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*, 90(1), 195–203.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ & Pitt B. (2011). Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New Engl J Med*, 364(1), 11–21.
- Zhang Y, Luo H, Wang H, Zheng Z & Ooi OC. (2020). Validation of prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among cardiac-, thoracic-, and vascular-surgery patients admitted to a cardiothoracic intensive care unit. *J Card Surg*, 35(1), 118–127.
- Ziaeian B & Fonarow GC. (2016). Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 13(6), 368–378.
- Zymliński R, Sokolski M, Biegus J, Siwołowski P, Nawrocka-Millward S, Sokolska JM, Dudkowiak M, Marciniak D, Todd J, Jankowska EA, Banasiak W & Ponikowski P. (2019). Multi-organ dysfunction/injury on admission identifies acute heart failure patients at high risk of poor outcome. *Eur J Heart Fail*, 21(6), 744–750.

12 ANHANG

Anhang-Tabelle 1: SOFA Score nach (Vincent et al., 1996).

Organsysteme und Parameter	SOFA Einzelpunkte			
	1	2	3	4
Lunge PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	< 400	< 300	< 200	< 100
Koagulation Thromb. (x10 ³ /mm ³)	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber Bilirubin (mg/dl)	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	> 12,0
Herz-Kreislauf Hypotension	MAP < 70mmHg	Dopa. ≤5 oder Dobu. (jede Dosis)	Dopa. > 5, Epi. ≤ 0,1 oder Norepi. ≤ 0,1	Dop. > 15, Epi. > 0,1 oder Norepi. > 0,1
ZNS GCS	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Niere Kreatinin (mg/dl)	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0

SOFA=Sequential Organ Failure Assessment, PaO₂=arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂=inspiratorische Sauerstofffraktion, Thromb.=Thrombozyten, MAP=arterieller Mitteldruck, Dopa.=Dopamin, Dobu.=Dobutamin, Epi.=Epinephrin, Norepi.=Norepinephrin, ZNS=Zentrales Nervensystem, GCS= Glasgow Coma Scale

Anhang-Tabelle 2: Glasgow Coma Scale nach (Teasdale & Jennett, 1974).

Punktzahl	Augen öffnen	verbale Reaktion	motorische Reaktion
6	-	-	auf Aufforderung
5	-	konversationsfähig, orientiert	auf Schmerzreiz gezielt
4	spontan	desorientiert	auf Schmerzreiz ungezielt
3	auf Aufforderung	inadäquate Äußerungen	Beugesynergismen
2	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	Strecksynergismen
1	keine Reaktion	keine Reaktion	keine Reaktion

13 DANKSAGUNG

Zu Beginn möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Christoph Sinning für die freundliche Überlassung des spannenden Themas bedanken, sowie für seine Denkanstöße und die kritische Beleuchtung von Ergebnissen. Auch Herrn Prof. Dr. med. Blankenberg und Herrn Prof. Dr. med. Kirchhof möchte ich für die Möglichkeit dieser Arbeit in ihrer Klinik danken.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Hanno Grahn für die zuverlässige Betreuung, geduldige Unterstützung während des gesamten Arbeitsprozesses und für die hilfreichen und konstruktiven Kommentierungen meiner Arbeit. Vor allem aber auch für die netten Gespräche und dafür, dass er mir immer mit Rat, Tat und neuer Motivation zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Tobias Wagner für die Unterstützung bezüglich der statistischen Auswertung und für seine wertschätzende und kritische Durchsicht der Arbeit bedanken. Genauso gilt mein Dank dem weiteren ärztlichen und auch pflegerischen Team der Heart Failure Unit „H4A“ des Universitären Herzzentrums Hamburg, welche mit Ihrer täglichen Arbeit überhaupt erst den Grundstein für diese Arbeit legten.

Außerordentlich dankbar bin ich außerdem meinen Eltern und meinem engen Familienkreis, die mir über die gesamte Zeit den Rücken gestärkt haben, mir Kraft gegeben haben und mich unterstützt haben, wo sie nur konnten. Zudem danke ich meinen engsten Freunden, die mich verständnisvoll und geduldig unterstützt und immer wieder motiviert haben.

Jonas Haumann

14 LEBENSLAUF

– Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt –

15 PUBLIKATIONSLISTE

Publikation

Wagner T, Sinning C, **Haumann J**, Magnussen C, Blankenberg S, Reichenspurner H, Grahn H. (2020). qSOFA Score Is Useful to Assess Disease Severity in Patients With Heart Failure in the Setting of a Heart Failure Unit (HFU). *Front Cardiovasc Med.* 2020; (7):574768. doi: 10.3389/fcvm.2020.574768

Posterpräsentation

Wagner T, **Haumann J**, Blankenberg S, Grahn H. Prognostic accuracy of qSOFA in patients with Heart Failure (2019). *Intensive Care Medicine Experimental*,7 (Suppl 3):000200. Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine – ESICM LIVES 2019, 30. September 2019

16 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: