

Aus den Notaufnahmen
Campus Charité Mitte und Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prognostische Wertigkeit von löslichem ST2 bei
Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Steffen Willun
aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1 Zusammenfassung/Abstract.....	1
1.1 Deutsch.....	1
1.2 Englisch.....	2
2 Einleitung.....	3
2.1 Akute Herzinsuffizienz.....	3
2.1.1 Definition und Epidemiologie.....	3
2.1.2 Ätiologie.....	5
2.1.3 Pathophysiologie.....	6
2.1.4 Klinik.....	8
2.1.5 Diagnostik.....	11
2.1.6 Therapie und Nachsorge.....	11
2.1.7 Lebensqualität.....	12
2.1.8 Prognose und Risikostratifizierung.....	13
2.1.8.1 Prognostische Biomarker.....	14
2.2 Lösliches ST2.....	16
2.2.1 Charakteristika.....	16
2.2.2 Prognostische Wertigkeit.....	17
2.2.2.1 Messung bei Aufnahme.....	17
2.2.2.2 Mehrzeitige Messungen.....	18
2.3 Fragestellungen.....	21

3	Methoden.....	23
3.1	Die BIRTH-Studie.....	23
3.2	Studiendesign.....	23
3.3	Endpunkte.....	25
3.4	Laborchemische Biomarkeranalyse.....	26
3.4.1	Lösliches ST2.....	26
3.4.2	BNP.....	27
3.5	Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	28
3.6	Statistische Methoden.....	29
4	Ergebnisse.....	31
4.1	Stichprobe.....	31
4.2	Symptome und Befunde.....	34
4.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	36
4.3.1	SF-36.....	36
4.3.2	MLHFQ.....	38
4.3.3	Korrelation von Lebensqualität und sST2.....	38
4.4	Biomarker bei Aufnahme und im Verlauf.....	39
4.4.1	Lösliches ST2.....	40
4.4.2	BNP.....	42
4.5	Prognostische Genauigkeit und ROC-Analyse.....	44
4.5.1	Messzeitpunkte im Vergleich.....	44
4.5.2	Messung bei Aufnahme.....	45
4.6	Überlebenszeitanalyse.....	46
4.6.1	Kaplan-Meier-Analyse.....	46
4.6.2	Cox-Regressionsanalyse.....	49

5	Diskussion	51
5.1	Zentrale Erkenntnisse	51
5.2	Diskussion der Methoden	51
5.2.1	Studiendesign	51
5.2.2	Endpunkte.....	52
5.2.3	Laborchemische Biomarkeranalyse	52
5.2.4	Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	53
5.2.5	Statistische Methoden	54
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	54
5.3.1	Symptome und Befunde bei Aufnahme und im Verlauf.....	54
5.3.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	55
5.3.2.1	SF-36.....	55
5.3.2.2	MLHFQ.....	56
5.3.2.3	Korrelation von Lebensqualität und sST2	57
5.3.3	Lösliches ST2.....	57
5.3.3.1	Messung bei Aufnahme	57
5.3.3.2	Messung im Verlauf.....	61
5.3.4	Prognostische Genauigkeit und ROC-Analyse	65
5.3.4.1	Messzeitpunkte im Vergleich	65
5.3.4.2	Messung bei Aufnahme	65
5.3.5	Überlebenszeitanalyse.....	67
5.3.5.1	Kaplan-Meier-Analyse.....	67
5.3.5.2	Cox-Regressionsanalyse	68
5.3.6	Lösliches ST2 und BNP im Vergleich	69
5.4	Limitationen.....	72
5.5	Klinische Implikationen	73
5.6	Beantwortung der Fragestellungen.....	74

5.7 Ausblick.....	75
Literaturverzeichnis.....	XI
Eidesstattliche Versicherung.....	XXIV
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen.....	XXV
Lebenslauf.....	XXVI
Publikationsliste	XXVII
Danksagung.....	XXVIII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Übersicht der pathophysiologischen Mechanismen der akuten Herzinsuffizienz auf Gewebe- und Organebene	7
Abbildung 2. „Trocken-feucht-warm-kalt“-Klassifikation der akuten Herzinsuffizienz.....	10
Abbildung 3. Kaplan-Meier-Analyse mit löslichen ST2 bei Aufnahme als Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität.....	17
Abbildung 4. Mediane Verläufe von sST2-Werten bei im Laufe von 90 Tagen Verstorbenen bzw. Überlebenden.....	19
Abbildung 5. Screening, Rekrutierung und finale Stichprobe	31
Abbildung 6. Verlauf der relativen Häufigkeit von Beschwerden und Befunde von Aufnahme über Tag 1, 2, 3, 5, 10 bis Entlassung	36
Abbildung 7. Mediane Dimensionen des SF-36 in der Gesamtstichprobe der BIRTH-Studie im Vergleich mit einer deutschen Normstichprobe.....	37
Abbildung 8. Verlauf der medianen sST2- und BNP-Werte von Aufnahme über Tag 1, 2, 3, 4, 5 bis Entlassung.....	40
Abbildung 9. Boxplots sST2 bei Aufnahme: Überlebende und Verstorbene	41
Abbildung 10. Medianes lösliches ST2 im Verlauf: Überlebende und Verstorbene	42
Abbildung 11. Boxplots BNP bei Aufnahme: Überlebende und Verstorbene.....	43
Abbildung 12. Medianes BNP im Verlauf: Überlebende und Verstorbene	44
Abbildung 13. ROC-Kurve lösliches ST2 bei Aufnahme.....	45
Abbildung 14. Kaplan-Meier-Kurven: Lösliches ST2 bei Aufnahme bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität mittels optimalem Cutpoint	46
Abbildung 15. Kaplan-Meier-Kurven: BNP bei Aufnahme bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität mittels optimalem Cutpoint	47
Abbildung 16. Kaplan-Meier-Kurven: Summe des MLHFQ bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität mittels optimalem Cutpoint	47
Abbildung 17. Kombinierte Kaplan-Meier-Kurven: Lösliches ST2 und BNP, jeweils bei Aufnahme, bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität mittels optimaler Cutpoints	48
Abbildung 18. Kombinierte Kaplan-Meier-Kurven: Lösliches ST2 bei Aufnahme und Summe des MLHFQ bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität mittels optimaler Cutpoints	49

Abbildung 19. Überlebenszeitanalyse mittels sST2-Verlaufswert (von Aufnahme bis Tag 2) als Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Trigger der akuten Herzinsuffizienz	5
Tabelle 2. AHFS-score	24
Tabelle 3. Prüfplan	25
Tabelle 4. Stichprobencharakteristika: Gesamtstichprobe, Überlebende und Verstorbene	33
Tabelle 5. Medikation bei Aufnahme und Entlassung	34
Tabelle 6. Klinische Befunde bei Aufnahme: Gesamtstichprobe, Überlebende und Verstorbene	35
Tabelle 7. Ergebnisse des SF-36: Gesamtstichprobe, Überlebende und Verstorbene	38
Tabelle 8. Korrelationen zwischen Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und sST2.....	39
Tabelle 9. Anzahl analysierter Werte löslichen ST2s / BNP: Gesamtstichprobe, Überlebende und Verstorbene	39
Tabelle 10. Werte löslichen ST2s bei Aufnahme und an Tag 4 sowie von Aufnahme bis Tag 2 und Tag 4: Gesamtstichprobe, Überlebende und Verstorbene.....	41
Tabelle 11. BNP-Werte bei Aufnahme und an Tag 4 sowie von Aufnahme bis Tag 2 und Tag 4: Gesamtstichprobe, Überlebende und Verstorbene	43
Tabelle 12. Ergebnisse der ROC-Analyse von sST2 und BNP bei Aufnahme und im Verlauf ...	44
Tabelle 13. Ergebnisse der ROC-Analyse von sST2, BNP und der MLHFQ-Summe bei Aufnahme bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität	45
Tabelle 14. Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression	49
Tabelle 15. Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression	50
Tabelle 16. Charakteristika der sST2-Vergleichsstudien mit dem „Presage“-Assay.....	59

Abkürzungsverzeichnis

- ACE – (engl.) Angiotensin Converting Enzyme
- ACS – Akute(s) Koronarsyndrom(e) (engl.: Acute Coronary Syndrome(s))
- AGES – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- AHFS – Akute(s) Herzinsuffizienzsyndrom(e) (engl.: Acute Heart Failure Syndrome(s))
- ANP – Atriales Natriuretisches Peptid
- AUROC – (engl.) Area Under the Receiver Operating Characteristic
- ASS – Acetylsalicylsäure
- BIRTH – (engl.) BNP-Levels In Recompensation Therapy in Heart Failure
- BMI – (engl.) Body-Mass-Index
- BNP – B-natriuretisches Peptid (auch: (engl.) Brain Natriuretic Peptide)
- BUN – Blut-Harnstoff-Stickstoff (engl.: Blood-Urea-Nitrogen)
- CART – (engl.) Classification and Regression Tree Analysis
- CCU – (engl.) Coronary/Cardiac Care Unit
- COPD – Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (engl.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
- CRP – C-reaktives Protein
- DMP – (engl.) Disease-Management-Programm(e)
- DNAHF(S) – De Novo Akute(s) Herzinsuffizienz(syndrom(e))
- EDTA – Ethylendiamintetraessigsäure
- EF – Ejektionsfraktion
- EKG – Elektrokardiogramm
- ELISA – (engl.) Enzyme-linked Immunosorbent-Assay
- EMRO – Emotionale Rollenfunktion
- ESC – (engl.) European Society of Cardiology
- GOT – Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
- HF – Herzinsuffizienz (engl.: Heart Failure)
- HR – (engl.) Hazard Ratio
- HRP – Meerrettichperoxidase (engl.: Horseradish Peroxidase)
- ICU – Intensivstation (engl.: Intensive Care Unit; Cave! brit.: CCU: *critical* care unit)
- IL – Interleukin

IQA/IQR – Interquartilabstand (engl.: Interquartile Range)
KHK – Koronare Herzkrankheit
KÖFU – Körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRO – Körperliche Rollenfunktion
LAE – Lungenarterienembolie
MBL – (engl.) Medical & Biological Laboratories
MCS – (engl.) Mental Health Component Summary Score
MLHFQ – (engl.) Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
MOCA – Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure
MR-proADM – Mittregionales pro-Adrenomedullin
MR-proANP – Mittregionales pro-Atriales Natriuretisches Peptid
NPV – Negativer Prädiktiver Wert (engl.: Negative Predictive Value)
NSAR – Nichtsteroidale Antirheumatika
NSTEMI – Nicht-ST-Hebungs-Infarkt (engl.: Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction)
NT-proBNP – N-terminales pro-BNP
NYHA – New York Heart Association
OR – Odds Ratio
PCS – (engl.) Physical Health Component Summary Score
PND – Paroxysmale Nächtliche Dyspnoe
PPV – Positiver Prädiktiver Wert (engl.: Positive Predictive Value)
PSYC – Psychisches Wohlbefinden
ROC – (engl.) Receiver Operating Characteristic
RCT – Randomisierte Kontrollierte Studie (engl.: Randomised Controlled Trial)
R&D – (engl.) Research and Diagnostic
SCHM – Körperliche Schmerzen
SF-36 – (engl.) Short Form 36
SOFU – Soziale Funktionsfähigkeit
(s)ST2 – (lösliches (engl.: soluble)) Suppression of Tumorigenicity 2
STEMI – ST-Hebungs-Infarkt (engl.: ST-segment Elevation Myocardial Infarction)
VITA – Vitalität
95-%-KI – 95-%-Konfidenzintervall

1 Zusammenfassung/Abstract

1.1 Deutsch

Hintergrund: Akute Herzinsuffizienzsyndrome (AHFS) sind die häufigste Ursache für Hospitalisierungen in Deutschland, verursachen enorme Kosten und zeigen eine hohe Mortalität. Es existiert keine strukturierte Risikostratifizierung, die eine prognoseorientierte, individuelle Behandlung betroffener Patient*innen ermöglichen würde. Lösliches Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2) zeigte sich in bisherigen Studien als potentieller Prädiktor der Kurzzeitmortalität, wobei eine abschließende Beurteilung aufgrund fehlender Daten derzeit nicht möglich ist.

Methodik: In der internistischen Notaufnahme des Campus Virchow-Klinikums der Charité wurden 99 Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) in die „BNP-Levels in recompensation therapy in heart failure“-Studie (BIRTH-Studie) eingeschlossen. Es erfolgte eine klinische Charakterisierung und Befragung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Short Form 36 (SF-36) und Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). Von der Aufnahme bis zur Entlassung wurden bis zu sieben Blutentnahmen (Aufnahmetag, Tag 1, 2, 3, 5, 10, Entlassungstag) durchgeführt, in denen sST2 und BNP bestimmt wurden. Primärer Endpunkt war die 1-Jahres-Gesamtmortalität.

Ergebnisse: Daten von 91 Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz und vollständigen Follow-up-Informationen gingen in die Analyse ein. Das mittlere Alter der Patient*innen betrug 74 (\pm 10) Jahre und 47 % waren weiblich (n = 43). Innerhalb des ersten Jahres verstarben 18 % aller Patient*innen (n = 16). Die mediane sST2 Konzentration bei Aufnahme lag bei den Verstorbenen mit 68,1 (IQA: 58,6 - 87,4) ng/ml statistisch signifikant höher als bei den Überlebenden mit 56,0 (IQA: 35,3 - 81,7) ng/ml (p = 0,027). Die Verlaufswerte ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die ROC-Analyse ergab bezogen auf die 1-Jahres-Mortalität eine AUROC von 0,68 (95%-KI: 0,52 - 0,83, p = 0,027) für sST2 bei Aufnahme. Von Patient*innen mit einem sST2 Wert oberhalb des optimierten Cutpoint von 57,9 ng/ml verstarben in der Kaplan-Meier-Analyse 27,7 %, wohingegen jene mit einem Wert von \leq 57,9 ng/ml eine Mortalität von 6,8 % aufwiesen (p = 0,009). In der multivariablen Cox-Regressions-Analyse zeigten sich sST2 (HR je Einheit Anstieg: 1,01) und Kreatinin (HR: 2,33) als statistisch signifikante Prädiktoren der 1-Jahres-Gesamtmortalität.

Schlussfolgerung: Die Bestimmung von sST2 in der Notaufnahme kann bei der Prognosestellung von Patient*innen mit AHFS hilfreich sein. Eine zuverlässige Risikostratifizierung könnte die

Mortalität durch individualisiertes Schnittstellenmanagement und adaptierte Nachsorge (z.B. in Form von Pflege, Monitoring, Edukation) senken.

1.2 Englisch

Background: Acute Heart Failure Syndromes (AHFS) are the most common cause of hospitalisation in Germany, have considerable costs and a high mortality. Systematic risk stratification enabling prognosis oriented, individualised treatment does not exist. Soluble ST2 showed predictive potential for short-term mortality in recent studies. However, due to a lack of evidence, its role is still in debate.

Methods: 99 patients with acute heart failure (NYHA III/IV) who attended the emergency department of the Charité Virchow-Klinikum were enrolled during the course of the “BNP-Levels in recompensation therapy in heart failure” study (BIRTH study). Clinical examination, assessment of health-related quality of life (Short Form 36 (SF-36)) and Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)) were performed. Blood samples were taken on admission and, if applicable, after one, two, three, five and ten days as well as on the day of discharge, whereupon sST2 and BNP were measured. Primary endpoint was overall 1-year mortality.

Results: 91 Patients with acute heart failure and a complete follow-up were included in the analysis. Patients had a mean age of 74 (\pm 10) years and 47 % were female (n = 43). Within the first year, 18 % of all patients had died (n = 16). Median sST2 values on admission were higher in non-survivors (68.1 (IQR: 58.6 - 87.4) ng/ml) as compared to survivors (56.0 (IQR: 35.3 - 81.7) ng/ml, p = 0.027). Values during the course of treatment showed no statistically significant differences between groups. ROC-analysis revealed an AUROC of 0.68 (95%-CI: 0.52 - 0.83, p = 0.027) for sST2 on admission regarding 1-year-mortality. Of all patients showing an sST2-value over an optimised cut-off of 57.9 ng/ml, 27.7 % died in Kaplan-Meier-analysis, whereas those with \leq 57.9 ng/ml showed a mortality of 6.8 %, p = 0.009. In multivariable Cox-regression-analysis, sST2 (HR per unit increase: 1.01) and creatinin (HR: 2.33) were found to be statistically significant predictors of 1-year overall mortality.

Conclusion: Soluble ST2 on admission might be helpful in the assessment of prognosis of patients presenting to the emergency department with acute heart failure. Reliable risk stratification could decrease mortality through individualised transition management and adapted aftertreatment (e.g. in the form of care, monitoring, education).

2 Einleitung

2.1 Akute Herzinsuffizienz

2.1.1 Definition und Epidemiologie

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache.¹ Es wird erwartet, dass die Zahl der jährlichen Todesfälle aufgrund der demographischen Entwicklung und der Zunahme an Risikofaktoren in den nächsten Jahren noch weiter ansteigen wird.²

Bezogen auf die Mortalität stellt die Herzinsuffizienz eine wichtige Komponente der kardiovaskulären Erkrankungen dar. Diese ist durch typische Beschwerden und Befunde – ausgelöst durch eine Störung der kardialen Struktur und/oder Funktion und konsekutiv verringerten kardialen Auswurf und/oder erhöhte Füllungsdrücke – charakterisiert.³ Sie manifestiert sich als chronisch oder akut auftretende klinische Syndrome und gehört mit der koronaren Herzkrankheit (KHK) und dem akuten Myokardinfarkt zu den häufigsten kardiovaskulären Todesursachen in Deutschland.^{4,5}

Als akute Herzinsuffizienz wird dabei das plötzliche Auftreten oder die rapide Verschlechterung von Symptomen der Herzinsuffizienz bezeichnet, die eine medizinische Behandlung notwendig machen und häufig zur Hospitalisierung führen.^{6,7} Die akute Herzinsuffizienz stellt jedoch keine einheitliche Erkrankung dar, sondern eine heterogene Gruppe von Syndromen unterschiedlicher Ätiologie und klinischer Charakteristika, weshalb in der Literatur die Bezeichnung „akute Herzinsuffizienzsyndrome (AHFS)“ bevorzugt wird.^{6,8}

Neben der hohen Mortalität ist die Herzinsuffizienz zudem die häufigste Ursache für eine stationäre Behandlung in Deutschland,^{5,9} wobei den größten Anteil die akuten Herzinsuffizienzsyndrome ausmachen, da Patient*innen meist im Rahmen einer akuten Dekompensation ungeplant in ein Krankenhaus aufgenommen werden.^{10,11}

Über die Häufigkeit und Behandlung der akuten Herzinsuffizienzsyndrome sind vergleichsweise wenige Daten verfügbar, was in ihrer Heterogenität und der Verwendung verschiedener Definitionen, der fehlenden Abgrenzung zur chronischen Herzinsuffizienz sowie der erst in letzter Zeit steigenden wissenschaftlichen Zuwendung begründet liegt.^{12–14}

Die akute Herzinsuffizienz tritt nach Registerstudien im Median im Alter von 70 bis 75 Jahren auf¹⁵⁻²² und betrifft Männer und Frauen ungefähr gleich häufig,¹⁵⁻²⁵ wobei Patientinnen bei Auftreten der akuten Episode im Median fünf Jahre älter als männliche Patienten sind.^{17,19,21,26}

Hospitalisierungen stellen dabei nicht nur auf Populationsebene ein häufiges, sondern für viele Patient*innen ein serielles Ereignis dar: So waren ein Drittel bis die Hälfte aller Patient*innen im Jahr vor einer Indexhospitalisierung bereits mindestens einmal wegen einer Herzinsuffizienz im Krankenhaus.^{17,24} Wiederum rehospitalisiert werden im Verlauf des nächsten Jahres die Hälfte bis zwei Drittel,^{24,27} davon die Hälfte erneut wegen einer Herzinsuffizienz.²⁷

Häufige Hospitalisierungen und intensive Therapiemaßnahmen bedingen dabei enorme Kosten für das Gesundheitssystem. So ist die Herzinsuffizienz in Industrienationen für circa 1 bis 2 % der direkten Krankheitskosten verantwortlich.⁵ Dem deutschen Gesundheitswesen entstehen pro Jahr Kosten von circa fünf Milliarden Euro infolge der Diagnose Herzinsuffizienz,²⁸ wobei stationäre Aufenthalte (in diesem Falle meist Hospitalisierungen im Rahmen eines akuten Herzinsuffizienzsyndroms) den größten Anteil ausmachen.^{5,10}

Dabei werden in den USA, Europa und Australien nur ein bis zwei Fünftel der Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz direkt stationär aufgenommen, wohingegen circa 60 bis 80 % eine Notaufnahme in Anspruch nehmen.^{11,23,25} Nach der Initialbehandlung dort erfolgt nahezu immer eine stationäre Aufnahme.²⁹ Nur ein Fünftel dieser Patient*innen wendet sich selbst initial an die Notaufnahme, die Hälfte kontaktiert vorher niedergelassene Allgemeinmediziner*innen und ein Viertel ruft über den Notruf den Rettungsdienst.²³ Dass der Großteil der Patient*innen stationär behandelt wird, liegt auf der einen Seite an der Schwere des Krankheitsbildes selbst, andererseits aber auch daran, dass aktuell keine anerkannte Methode zur Risikostratifizierung existiert, mit der das individuelle Risiko betroffener Patient*innen identifiziert und Art und Ausmaß der Behandlung bestimmt werden können.^{29,30} Es kann daher vermutet werden, dass ein Teil der stationären Aufenthalte durch eine zuverlässige Risikostratifizierung vermeidbar wäre.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer zeigt große internationale Disparitäten mit medianen Aufenthaltsdauern von vier bis 21 Tagen,¹⁵⁻²⁵ wobei die Patient*innen in den USA mit vier bis sechs Tagen die kürzesten und in Japan mit 21 Tagen die längsten Aufenthaltsdauern zeigen.^{15,20,24} Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer in Europa beträgt sieben bis 13 Tage^{16-19,21-23}, wobei für Deutschland keine eigenen Zahlen ausgewiesen werden. In den letzten Jahren hat die Aufenthaltsdauer sowohl in den USA³¹ als auch in Europa^{16,17} tendenziell abgenommen.

Während des Krankenhausaufenthalts werden Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz dabei zu einem sehr variablen Anteil (18 bis 75 %) auf einer Intensivstation (ICU) oder Coronary Care Unit

(CCU) behandelt,^{17-19,21-25} wobei die mediane Aufenthaltsdauer dort zwischen zwei und vier Tagen^{17-19,21-23,25} und die entsprechende Mortalität zwischen 10 und 18 %^{24,25} liegt.

Nach der stationären Behandlung eines akuten Herzinsuffizienzsyndroms werden circa 60 % der Patient*innen nach Hause entlassen.^{11,19,21} Die übrigen Entlassungen verteilen sich auf Entlassungen in die Häuslichkeit mit zusätzlicher Pflege (15 %), Verlegungen in andere Krankenhäuser (3 %), weitere Versorgungsmodalitäten und für 17 % der Patient*innen die Verlegung in ein Hospiz,¹¹ was die ernste Prognose der akuten Herzinsuffizienz verdeutlicht.

2.1.2 Ätiologie

Eine akute Herzinsuffizienz kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden. Diese Trigger können, wie in Tabelle 1 dargestellt, gruppiert werden:³²

Kardiovaskulär	Nicht-kardiovaskulär	Iatrogen oder patient*innenbezogen
<ul style="list-style-type: none"> • Akute Koronarsyndrome (ACS) • Bradykardien (z.B. atrioventrikulärer Block III°) • Tachykardien (z.B. Vorhofflimmern) • Unkontrollierte arterielle Hypertonie oder hypertensiver Notfall • Myokarditis • Lungenarterienembolie (LAE) • Akute Klappeninsuffizienz (z.B. bei Endokarditis oder Myokardinfarkt) • Aortendissektion • Herzbeuteltamponade 	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen und febrile Zustände • Akut exazerbierte chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma bronchiale • Anämie • Schwangerschaft (peripartale Kardiomyopathie) • Hyper- und Hypothyreose • Nierendysfunktion • Übermäßige körperliche oder psychische Belastung 	<ul style="list-style-type: none"> • Operationen • Medikamente (z.B. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Insulin-Sensitizer) • Drogen (z.B. Alkohol) • Geringe medikamentöse Adhärenz • Erhöhte Kochsalz- oder Flüssigkeitsaufnahme

Tabelle 1. Trigger der akuten Herzinsuffizienz. Adaptiert nach Farmakis et al.³²

Der häufigste Anlass für ein akutes Herzinsuffizienzsyndrom ist in ungefähr einem Drittel der Fälle ein akutes Koronarsyndrom (ST-Hebungs-Infarkt (STEMI): 5,3 bis 11 %, Nicht-ST-Hebungs-Infarkt (NSTEMI): 10 bis 18,9 %, instabile Angina pectoris: 9 %).^{17,19,21,25} Anschließend folgen Arrhythmien (26,9 bis 34 %;^{17,21,25} supraventrikuläre Arrhythmien in 23,7 bis 30 %, ^{17,21,23} symptomatische Bradykardien in 7,1 %¹⁹), Infektionen (16,3 bis 27,2 %^{17,21,23,25}), Klappenerkrankungen (12,1 bis 26,8 %^{17,21}) und Nicht-Adhärenz hinsichtlich der Medikation (13,4 bis 22,2 %^{17,25}).

Große Unterschiede werden dabei in der Einschätzung der Häufigkeit eines akuten arteriellen Blutdruckanstiegs als Anlass angegeben: In einer französischen Registerstudie für schwere AHFS wurde ein solcher in 6,2 % der Fälle,²³ dagegen in einer schweizerisch-finnischen Studie in zwischen 35,7 % (> 150 mmHg) und 11,9 % (> 180 mmHg) der Fälle als Trigger gesehen.¹⁹

2.1.3 Pathophysiologie

Die akute Herzinsuffizienz kann grob in zwei unterschiedliche pathophysiologische Subtypen unterteilt werden: die akute Dekompensation aus einem chronischen Herzinsuffizienzsyndrom und die neu aufgetretene (de novo) Herzinsuffizienz (DNAHF).^{6,12,32-36} Einige Autor*innen grenzen zusätzlich noch eine sich stetig verschlechternde, therapierefraktäre Herzinsuffizienz im Sinne der voranschreitenden chronischen Grunderkrankung zu einem (prä)finalen Stadium, das intensiv(iert)e Therapie notwendig macht, als „worsening HF refractory to therapy“ ab.^{6,33,37}

Im pathophysiologischen Sinne bezeichnet die akut dekompensierte Herzinsuffizienz also die relativ rapide Verschlechterung von Symptomen, die sich auf eine chronische Herzinsuffizienz zurückführen lassen.^{6,33,37} Synonym werden für diesen Subtyp die Begriffe „akute Exazerbation“,¹⁴ „akut-auf-chronische Herzinsuffizienz (HF)“²² und „worsening (chronic) HF“^{18,22,30} verwendet, wobei besonders im klinischen Sprachgebrauch häufig die Gesamtheit der akuten Herzinsuffizienzsyndrome als „dekompensierte Herzinsuffizienz“ bezeichnet wird.^{14,36,38}

Obwohl sich gemeinsame Mechanismen bei der Entstehung einer akuten Herzinsuffizienz finden lassen, ist die Pathophysiologie der verschiedenen AHFS divers und generell unzureichend charakterisiert.³⁹ So wird zur Erklärung des Pathomechanismus häufig auf Untersuchungen und Daten zur chronischen Herzinsuffizienz zurückgegriffen und die akuten Syndrome gewissermaßen als episodenhaft akzelerierte chronische Herzinsuffizienz aufgefasst.⁴⁰ Da insbesondere aber die DNAHF eine separate klinische Entität darstellt, lassen sich Erkenntnisse zur Pathophysiologie des chronischen Syndroms auf diese nur bedingt übertragen.³⁵ Zwar lassen sich ähnliche pathophysiologische Phänomene (in unterschiedlichem Ausmaße) bei allen AHFS-Episoden beobachten, häufig fehlt für diese aber der mechanistische Beweis.⁴⁰

Eine Übersicht über die Pathomechanismen zeigt Abbildung 1:

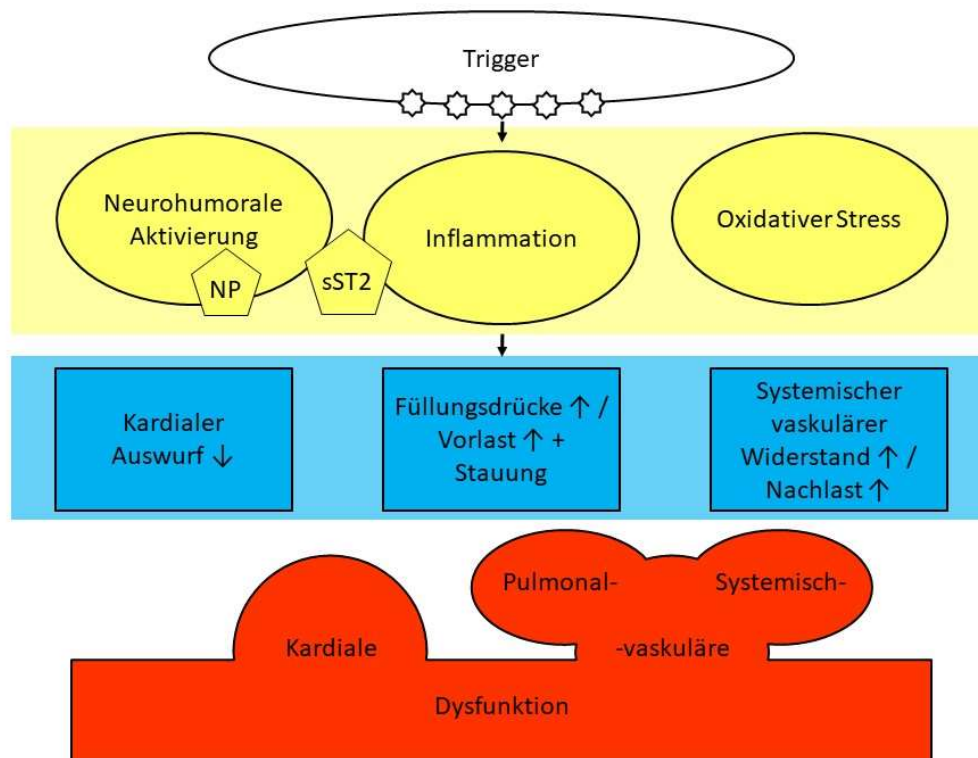


Abbildung 1. Übersicht der pathophysiologischen Mechanismen der akuten Herzinsuffizienz auf Gewebe- und Organebene. NP: Natriuretische Peptide, sST2: lösliches Suppression of Tumorigenicity 2

Allgemein gilt, dass über die in Abbildung 1 aufgeführten Trigger eine schwere kardiale und (systemisch- und pulmonal-)vaskuläre Dysfunktion initiiert oder aggraviert wird, die schließlich zu einer akuten hämodynamischen Funktionsstörung führt.⁴⁰

Diese zeichnet sich – je nach Syndrom in unterschiedlichem Ausmaße – im Wesentlichen durch Reduktion des kardialen Auswurfs, erhöhte Füllungsdrücke (Vorlast) und Stauung sowie Erhöhung des systemisch vaskulären Widerstands (Nachlast) aus.^{39,40} Die pulmonale und systemische Stauung sind hierbei für einen Großteil der Beschwerden und Befunde (Dyspnoe, Orthopnoe und Rasselgeräusche der Lunge sowie periphere Ödeme, Jugularvenenstauung, Aszites, Hepatomegalie und hepatojugulärer Reflux) verantwortlich.^{40,41}

Volumenüberschuss und verringerter kardialer Auswurf führen anschließend im Sinne eines circulus vitiosus zu weiterem Volumenüberschuss und sich verringerndem kardialen Auswurf.⁴²

Die Funktionsstörungen der betroffenen Organe werden auf Gewebeebene maßgeblich durch neurohumorale Aktivierung, Inflammation und oxidativen Stress vermittelt und bewirken am Herzen sowie an den Gefäßen myokardialen bzw. endothelialen Schaden und Dysfunktion.^{40,41}

Diese pathophysiologischen Charakteristika sind an der akuten Episode sowie – bei Ausbildung eines chronischen Syndroms – an der weiteren Schädigung des Herzens beteiligt und stellen häufig Prädiktoren einer schlechteren Prognose dar.⁴⁰

Unter anderem an der Entstehung einer akuten Episode beteiligt⁴³ und von diagnostischer und prognostischer Wertigkeit sind die natriuretischen Peptide (v.a. atriales natriuretisches Peptid (ANP) und B-natriuretisches Peptid (BNP, Synonym: brain natriuretic peptide)).³⁸ Diese werden in den atrialen und ventrikulären Myozyten produziert^{44,45} und bei Volumen- oder Druckbelastung und konsekutiver Dehnung der Myozyten ausgeschüttet.^{45,46}

Während die natriuretischen Peptide und weitere Mechanismen der neurohumoralen Aktivierung sehr wahrscheinlich relevant an der Ausbildung der akuten Syndrome beteiligt sind,⁴¹ sind Inflammation sowie oxidativer und nitrosativer Stress und das daraus folgende Remodeling vor allem für akute Ischämien und die ggf. wiederum daraus folgende chronische Herzinsuffizienz beschrieben, obwohl sich äquivalente (Teil-)Phänomene auch bei der Pathophysiologie der akuten Syndrome beobachten lassen.^{40,41} Dabei scheint das zur Interleukin-1-Rezeptor-Familie gehörige lösliche Suppression of Tumorigenicity (sST2) als Brücke neurohumoraler und inflammatorischer Mechanismen ebenfalls an der Pathogenese beteiligt zu sein und stellt daher einen potentiellen Biomarker für die Risikostratifizierung einer akuten Episode dar.^{38,47,48}

2.1.4 Klinik

Das Leitsymptom der akuten Herzinsuffizienz ist die Dyspnoe, die 96 bis 97 % aller Patient*innen aufweisen.^{20,24} 53 bis 73 % der Patient*innen geben eine Belastungsdyspnoe (New-York-Heart-Association-Klassen (NYHA-Klassen) II & III)^{15,20,24} und 32 bis 73 % eine Ruhedyspnoe (NYHA-Klasse IV) an.^{15,20,24,25} Darüber hinaus bestehen in 27 bis 72 % der Fälle eine Orthopnoe^{15,19,20,25} und in 15 bis 53 % eine paroxysmal nächtliche Dyspnoe (PND).^{15,20}

Weitere Beschwerden umfassen Fatigue in 31 bis 44 %, ^{11,25} respiratorisches Pfeifen in 32 %, ²² Gewichtszunahme²⁵ und Thoraxschmerz⁴⁹ in jeweils einem Viertel sowie Somnolenz und Verwirrung in 11 bis 14 %^{18,23,50} der Fälle. Weitere mögliche Symptome sind nächtlicher Husten (gemeinsam mit PND als „Asthma cardiale“), Bendopnoe, Palpitationen, Schwindel und Synkopen sowie Appetitverlust und Völlegefühl.³

Häufige Befunde der klinischen Untersuchung sind pulmonale Rasselgeräusche in 61 bis 87 %, ^{15,20,22,24,25} periphere Ödeme in 43 bis 67 %, ^{15,18,20,22,24,25,50} ein erhöhter jugulärer Venendruck in 33 bis 57 %^{20,25,26,50} und ein dritter Herzton in 34 bis 36 %^{20,22} der Fälle. Darüber hinaus finden sich auskultierbare Vitien (Mitralsuffizienz: 57 %, Aortenklappenstenose 8 %, Aortenklappeninsuffizienz: 10 %)²² sowie kalte Extremitäten in 11 bis 23 % der Fälle.^{18,20} Die

Patient*innen weisen einen mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 26,5 bis 28 kg/m²,^{17,18,21,23} eine mittlere Herzfrequenz von 85 bis 99 Schlägen/Minute,^{15–18,22,23,26,51} einen mittleren arteriellen Blutdruck von 129 bis 146 / 77 bis 83 mmHg,^{15–18,22–24,49,51} eine mediane Atemfrequenz von 22 Zügen/Minute¹⁹ und eine mittlere Sauerstoffsättigung von 93 bis 94 %^{26,51} auf. Weitere Befunde umfassen perkutier- und auskultierbare Pleuraergüsse, einen lateralisierten Herzspitzenstoß und eine geringe Blutdruckamplitude sowie hepatojugulären Reflux, Hepatomegalie, Aszites und Oligurie.³

Die Konstellationen der Beschwerden und Befunde werden zu unterschiedlichen Syndromen – den akuten Herzinsuffizienzsyndromen – zusammengefasst. Diese werden deskriptiv einerseits nach dem systolischen arteriellen Blutdruck und andererseits nach dem Ausmaß von Stauung und Perfusion zu Beginn der aktuellen Episode eingeteilt.^{3,40}

Die symptombezogene Einteilung ordnet Beschwerden und Befunde der Patient*innen den Dimensionen Stauung (Orthopnoe, pulmonale Rasselgeräusche, Linksverlagerung des Pulmonalklappentons, periphere Ödeme, Jugularvenenstauung, hepatojugulärer Reflux, Stauungshepatomegalie, Aszites, Rechteckvariante der Korotkow-Geräusche während eines Valsalva-Manövers) und Perfusion (kalte Extremitäten, symptomatische zerebrale Hypoperfusion, symptomatische Hypotension, geringe Blutdruckamplitude, Pulsus alternans, Verschlechterung der Nierenfunktion, Angiotensin-Convertin-Enzyme-Inhibitor-Intoleranz (ACE-Inhibitor-Intoleranz)) zu.^{52,53} Dabei weisen 82 bis 88 % der Patient*innen bei Präsentation eine Stauung^{16,18} (pulmonal: 62 bis 78 %^{16,18}, peripher: 65 %¹⁶) auf, wohingegen nur 9 bis 12 % Zeichen der peripheren Hypoperfusion zeigen.^{16,18}

Patient*innen werden dann dichotom hinsichtlich der Stauung als „feucht“ oder „trocken“ und hinsichtlich der Perfusion als „kalt“ oder „warm“ charakterisiert. Diese beiden Dimensionen werden gegeneinander abgetragen, sodass vier symptombezogene Kategorien entstehen: „trocken & warm“, „feucht & warm“, „feucht & kalt“ und „trocken & kalt“ (siehe Abbildung 2).⁵²

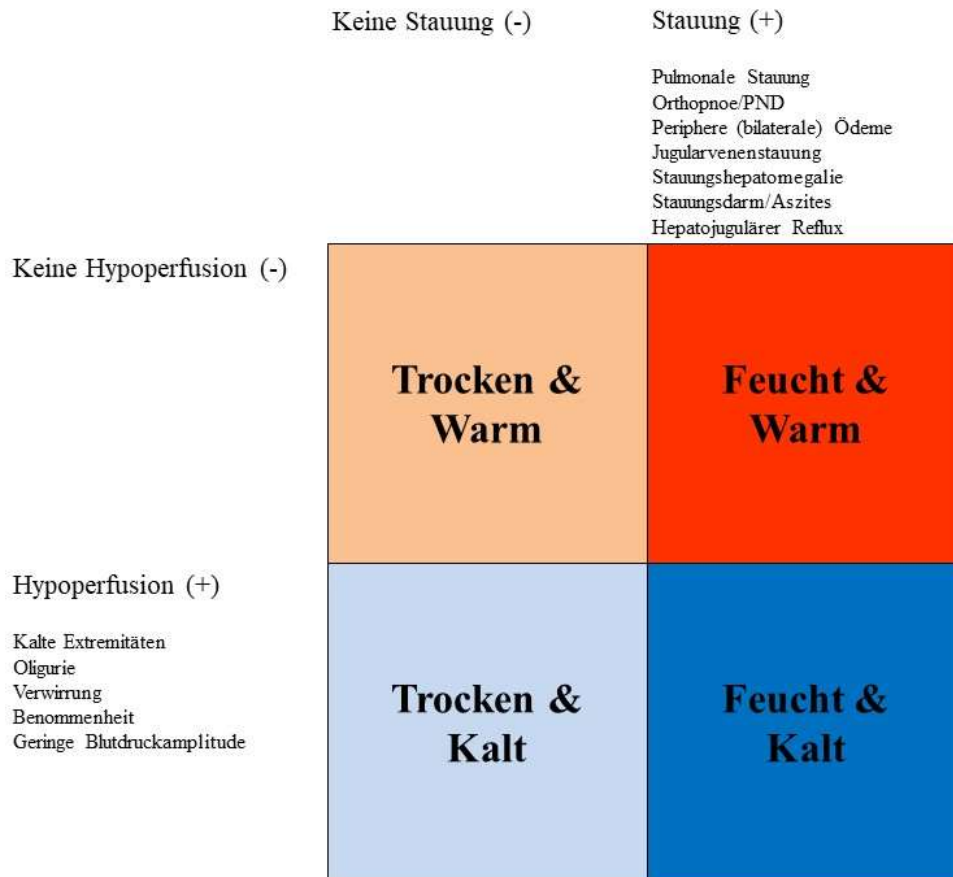


Abbildung 2. „Trocken-feucht-warm-kalt“-Klassifikation der akuten Herzinsuffizienz. Adaptiert nach Nohria et al.⁵² und Ponikowski et al.³

Die Kategorien entsprechen invasiv zu messenden hämodynamischen Parametern von Stauung und Perfusion und besitzen prognostische Wertigkeit.⁵²

Sich an der Pathophysiologie^{6,54} und ebenfalls Prognose^{15,55} der akuten Herzinsuffizienz orientierend, erfolgt die zweite Einteilung primär hinsichtlich des systolischen arteriellen Blutdrucks in hyper-, normo- und hypotensive AHF-Episoden.⁶ So haben die meisten Patient*innen einen erhöhten (> 140 mmHg: 50 % der Patient*innen) oder normotensiven (90 bis 140 mmHg: 47 %) arteriellen Blutdruck, wohingegen nur wenige eine Hypotension (< 90 mmHg: 3 %) aufweisen.^{6,24}

Die Synthese beider Klassifikationen findet sich bei Ponikowski et al.,⁴⁰ der sich die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) 2016³ anschließt: Demnach soll die akute Herzinsuffizienz (nach Ausschluss perakut lebensbedrohlichen Organversagens sowie Behandlung akut-therapierbarer Ätiologien³) primär symptombezogen nach der „trocken-feucht-warm-kalt“-Klassifikation eingeteilt werden, wobei innerhalb des Profils B („feucht & warm“) die

zwei pathophysiologischen Subtypen des „kardialen“ (hyper- oder normotensiv) und „vaskulären“ (hypotensiv) AHF zu unterscheiden seien.³

Aufgrund der jedoch teilweise eingeschränkten Sensitivität und Spezifität der Beschwerden und Befunde für die Diagnosestellung der akuten Herzinsuffizienz^{3,53,56} erfolgt diese ergänzt durch weitere geeignete diagnostische Maßnahmen.

2.1.5 Diagnostik

Für die umfassende Evaluation von Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz sind vielfältige diagnostische Maßnahmen möglich, wohingegen die Diagnosestellung – auch gemäß der aktuellen Leitlinie der ESC – im Wesentlichen auf einer Kombination von Anamnese und klinischer Untersuchung beruht.^{3,53} Diese wird durch 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), Bildgebung (Röntgen-Thorax und Echokardiographie) sowie geeignete Laboruntersuchungen inklusive der Analyse kardialer Biomarker, insbesondere die natriuretischen Peptide, ergänzt.^{3,53}

Die am besten untersuchten Biomarker bei akuter Herzinsuffizienz – und zur Unterstützung der Diagnosestellung in der aktuellen Leitlinie empfohlen³ – sind die natriuretischen Peptide BNP und sein biologisch inaktives, N-terminales Fragment (NT-proBNP) sowie mittregionales proANP (MR-proANP).³⁸ Diese beiden Surrogate sind den biologisch-aktiven Peptiden wegen ihrer gemeinsamen äquimolaren Synthese messtechnisch äquivalent.³⁸

In bisherigen Studien zeigen sie gute Eigenschaften zur Diagnosestellung und insbesondere zum Ausschluss einer akuten Herzinsuffizienz, womit sie den Goldstandard für Biomarker zur Diagnosestellung bei den AHFS darstellen.³⁸ Limitationen sind die unterschiedliche diagnostische Genauigkeit bei der Verwendung unterschiedlicher Cutpoints,³⁸ die nicht immer ausreichende Spezifität bei älteren Patient*innen⁵⁷ und Patientinnen mit Nierenerkrankungen⁵⁸ sowie schwierig zu interpretierende Befunde bei der akuten Dekompensation aus einem chronischen Syndrom.^{59,60} Da die Kombination aus klinischer Entscheidungsfindung und Analyse der natriuretischen Peptide diagnostisch genauer als eine der beiden Strategien ist,^{60–62} sollen die natriuretischen Peptide immer nur der Unterstützung, nicht dem Ersatz der klinischen Diagnosefindung dienen.^{3,38,62}

2.1.6 Therapie und Nachsorge

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage⁶³ und des Umstandes, dass sich Patient*innen, die an den entsprechenden Studien teilnahmen, häufig signifikant von der realen AHFS-Population unterscheiden,^{39,64–66} beruhen die Therapieempfehlungen – abgebildet in den aktueller Leitlinie – im Wesentlichen auf Konsens von ausgewählten Expert*innen (Evidenzlevel in Leitlinien: C).³ Sie orientieren sich, nach initialem Management und Diagnostik,^{3,67} an den klinischen Klassifikationen und lassen sich in pharmakologische und nicht-pharmakologische Maßnahmen

unterteilen:³ Demnach werden bei der akuten Herzinsuffizienz vorrangig Diuretika, Vasodilatoren und Inotropika sowie nachrangig Vasopressoren und Opioide/Benzodiazepine (Linderung der Dyspnoe, Anxiolyse, Sedierung) verwendet. Von nicht-pharmakologischer Seite stehen Beatmung, Sauerstoffgabe, Nierenersatzverfahren und ggf. mechanische Unterstützungssysteme zur Verfügung.³

Die Gesamtheit der therapeutischen Maßnahmen im Krankenhaus führt nicht bei allen Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz zur Besserung der initialen Beschwerden: So berichtet die Hälfte der Patient*innen bei Entlassung über Beschwerdefreiheit, während es bei zwei Fünfteln zwar zur Besserung, nicht jedoch zu Symptombefreiheit kommt. Bei einem sehr geringen Teil kommt es hingegen nicht zur Verbesserung, sondern sogar zur Verschlechterung der initialen Symptome.^{11,49}

Während es im Verlauf des Aufenthaltes zwar zu einem medianen Gewichtsverlust von zwei bis drei Kilogramm kommt,^{16,23} bestehen bei Entlassung in 15 % immernoch pulmonale Rasselgeräusche^{11,49} sowie in 20 bis 27 % periphere Ödeme.^{11,49} Insgesamt leiden etwa ein Viertel der Patient*innen bei Entlassung immer noch unter Symptomen der kardiopulmonalen Stauung.¹⁶ Hinsichtlich der stationären Einleitung einer Nachsorge wird von der aktuellen Leitlinie der Einschluss in ein Disease-Management-Programm (DMP) sowie die Erstellung eines Versorgungsplans empfohlen, der Auftitrierung und Überwachung der Pharmakotherapie, Notwendigkeit und Zeitpunkt der Reevaluation einer Devicetherapie zur Prävention des plötzlichen Herztodes sowie die konventionelle Nachsorge („Bei wem stellen sich Patient*innen wann vor?“) enthält.³ Bei identischen Zielen (früheres Erkennen oder Verhindern von typischen Komplikationen sowie weiterer akuter Episoden, Anpassung der Medikation im Verlauf, Verbesserung des Umgangs mit den Folgen der akuten Episode und dem ggf. bestehenden chronischen Syndrom im Alltag) weist die konventionelle Nachsorge eine enorme Heterogenität und naturgemäß größere Flexibilität als die strukturierten Behandlungspläne/DMPs auf.^{3,68}

2.1.7 Lebensqualität

Die belastenden Symptome und die häufigen (Re-)Hospitalisierungen wirken sich auf die Lebensqualität der von einer Herzinsuffizienz betroffenen Patient*innen aus. So gaben Patient*innen, die wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, in einer australischen Studie von Blyth et al. aus dem Jahr 1997 starke Reduktionen in allen subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsdimensionen (gemessen durch den Short Form 36 (SF-36)) an, besonders aber in denen, die die „körperliche Gesundheit“ abbilden sollen.⁶⁹ Obwohl diese Daten erste Hinweise auf die deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität akut Erkrankter

geben, fehlt bis dato eine wissenschaftliche Beschäftigung mit der Lebensqualität von Patient*innen mit akuten Herzinsuffizienzsyndromen.

2.1.8 Prognose und Risikostratifizierung

Die verschiedenen akuten Herzinsuffizienzsyndrome gehen insgesamt mit einer ernsten Prognose einher. Allgemein konnte für die akute Herzinsuffizienz eine Krankenhaus-Gesamtmortalität zwischen 3,8 und 12 % ermittelt werden,^{15,16,18–25,55,64} welche im Verlauf der letzten Jahre abzunehmen scheint.^{31,70} Aufgrund der sich verkürzenden Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und der konsekutiv steigenden Todesfälle kurz nach Entlassung käme dies jedoch einer Netto-Stagnation der Kurzzeitmortalität gleich.⁷⁰ So ergab die Analyse eines japanischen Registers, dass die Mortalität (v.a. durch kardiale Ursachen) zwar nach einem Höhepunkt in den ersten sieben Tagen nach Aufnahme konstant abfällt, der Großteil der plötzlichen Herztode jedoch in den ersten 14 Tagen auftritt.⁵¹

Hinsichtlich der Risikostratifizierung einer akuten Herzinsuffizienzepisode konnte für viele klinische und laborchemische Parameter eine prognostische Wertigkeit gezeigt werden.^{3,29}

Von den bekannten Prädiktoren für einen ungünstigen Verlauf im Krankenhaus^{15,18,22,55,64,66} konnten mittels Classification and Regression Tree Analyse (CART) das Alter,⁶⁴ der systolische arterielle Blutdruck,^{55,64} die Herzfrequenz⁶⁴ sowie BUN⁵⁵ und Kreatinin^{55,64} als wichtigste prognostische Marker zur klinischen Prognoseabschätzung und Entscheidungsfindung ermittelt werden.

Daten zur Folgemortalität der akuten Herzinsuffizienzsyndrome zeigen eine 30-Tages-Mortalität von 11 %, ^{19,24} eine 3-Monats-Mortalität von 8 bis 18 %, ^{19,21,50} eine 6-Monats-Mortalität von 12 bis 20 %^{21,22} sowie eine 1-Jahres-Mortalität von 17 bis 36 %.^{19,21,24,27,50}

Bezogen auf die 1-Jahres-Mortalität der akuten Herzinsuffizienz sind höheres Alter,^{21,27,50} ein vorangegangener Myokardinfarkt,⁵⁰ das Vorliegen von Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Anämie und chronische Herzinsuffizienz⁵⁰ sowie Nierenerkrankung²⁷; keine arterielle Hypertonie⁵⁰), die klinische Präsentation (Zeichen zentraler oder peripherer Stauung, Symptome zerebraler Hypoperfusion),²⁷ niedrigerer systolischer arterieller Blutdruck,^{21,27,50} das Vorliegen eines dritten Herztons,²⁷ höheres Kreatinin,^{21,27,50} niedrigeres Natrium,^{27,50} höheres C-reaktives Protein (CRP),²¹ niedrigere Ejektionsfraktion (EF)²⁷ (jeweils bei Aufnahme), die Behandlung mit Inotropika,²⁷ längere Krankenhausaufenthaltsdauer,⁵⁰ vorherige Hospitalisierung²⁷ und das Leben in einer Pflegeeinrichtung⁵⁰ unabhängige prognostische Marker eines ungünstigen Verlaufs.

Ob das Geschlecht einen Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität hat, ist bis dato unklar: So konnte in einem finnischen Register eine Hazard Ratio von 1,5 für das männliche Geschlecht identifiziert

werden,²¹ während sich dieses in zwei europäischen Registern nicht als unabhängige prognostische Variable zeigte.^{27,50}

2.1.8.1 Prognostische Biomarker

Biomarker haben sich vielfach als prognostische Parameter der akuten Herzinsuffizienz erwiesen.³⁸ Die alleinige Messung (besonders hinsichtlich der 1-Jahres-Gesamtmortalität) von BNP, NT-proBNP, MR-proANP, sST2, mittregionalem pro-Adrenomedullin (MR-proADM), CRP, Troponin I und Troponin T zeigte sich in der „Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure“-Studie (MOCA-Studie) gegenüber einer „klinischen“ Schweregradeinschätzung (mittels Alter, Geschlecht, systolischem arteriellem Blutdruck, Herzfrequenz, errechneter glomerulärer Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m² sowie Natrium- und Hämoglobinwert bei Aufnahme) als unterlegen, die zusätzliche Information ihrer Analyse erwies sich jedoch als sinnvolle Ergänzung.⁷¹

Der prognostische Wert eines Biomarkers kann in seine prognostische Genauigkeit (gewissermaßen die Präzision) und die prognostische Stärke (also die Stärke einer richtigen Vorhersage) unterteilt werden. Sie entsprechen komplementären Parametern eines Biomarkers. Die Analyse der prognostischen Genauigkeit erfolgt mittels Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) und Areas Under the Receiver Operating Characteristic (AUROCs), die Analyse der prognostischen Stärke mittels Kaplan-Meier-Analysen, Cox-Regression und Hazard Ratio (HR).

Die bestuntersuchten Biomarker stellen die natriuretischen Peptide dar,³⁸ wobei sich in einem systematischen Review von Santaguida et al. für BNP in 23 untersuchten Studien hinsichtlich der Gesamtmortalität (zwischen 14 Tagen und 24 Monaten) eine große Variabilität erhobener Werte sowie verwendeter Cutpoints und ermittelter Maße prognostischer Stärke und Genauigkeit zeigte.⁴³ Zur Risikostratifizierung mittels Aufnahmewerten ergaben sich aus 18 Studien arithmetische BNP-Mittelwerte zwischen 237 und 1189 ng/l.⁴³ Unter der Verwendung von Cutpoints zwischen 200 und > 1250 ng/l konnten eine Odds Ratio (OR) von 0,6, HRs zwischen 1,29 und 8,53 (zuzüglich verschiedenster nicht-dichotomisierender, d.h. stetiger HRs) und AUROCs von 0,513 und 0,636 ermittelt werden.⁴³ BNP zeigte für die Prognose der Gesamtmortalität unter sechs Monaten inkonsistent, von sechs bis 24 Monaten jedoch konsistent statistisch signifikante Ergebnisse.⁴³

Von vier Studien, die eine Risikostratifizierung mittels BNP im Verlauf einer stationären Behandlung auswerteten, untersuchten drei eine Veränderung zum Ausgangswert („Change to baseline“) zur Vorhersage der Gesamtmortalität zwischen 31 Tagen und sieben Monaten.⁴³ Bei

einem arithmetischen Mittel von 635 ng/l bei Aufnahme und 399 ng/l bei Entlassung ergaben sich HRs von 0,31 bis 0,59 und eine Odds Ratio von 1,15.⁴³ Während als Cutpoints die Abnahme von 10 % bis zu 50 % oder eine Abnahme von < 800 ng/l verwendet wurden, ergaben zwei der drei Studien statistische Signifikanz.⁴³

Eine Studie untersuchte schließlich die serielle Messung von BNP (nach 24 und 48 Stunden) und zeigte bei einem arithmetischen Mittel von 1315 ng/l bei Aufnahme für die 30-Tage- und 12-Monats-Gesamtmortalität HRs von 1,02 bis 1,03 je 100 ng/ml BNP Anstieg (statistisch signifikant).⁷²

In der MOCA-Studie zeigte BNP keine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen 30-Tages-Prognosestellung (klinisches Modell: AUROC: 0,74);⁷¹ Dagegen zeigte es geringe Verbesserungen der klinischen Risikostratifizierung bezüglich der 1-Jahres-Mortalität (klinisches Modell: AUROC: 0,73, Δ AUROC durch BNP: 0,02, $p = 0,01$) und insgesamt moderate bis schwache Eigenschaften zur Reklassifikation.⁷¹

Für NT-proBNP zeigte sich in 23 Studien, die die Risikostratifizierung hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen 14 Tagen und 81 Monaten untersuchten, ebenfalls eine große Variabilität erhobener Daten sowie verwendeter Cutpoints und Effektmaße (Odds Ratio, relatives Risiko, verschiedene HRs).⁴³

Darüber hinaus scheint sich die prognostische Wertigkeit von BNP und NT-proBNP hinsichtlich der 1-Jahres-Gesamtmortalität nicht zu unterscheiden. Die Autor*innen des systematischen Reviews weisen abschließend auf ein insgesamt moderates Risiko systematischer Fehler (Bias) sowie das häufige Nichtbeachten von Störfaktoren (Confoundern) und die ebenfalls häufig fehlende Angabe notwendiger Daten in den untersuchten Studien hin.⁴³

Weitere Biomarker mit potentiell prognostischen Eigenschaften sind lösliches ST2, MR-proANP, Galektin-3, hochsensitives Troponin, CRP und Procalcitonin, die derzeit hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit untersucht werden. Neben der Verwendung einzelner Biomarker scheint die gleichzeitige Analyse mehrerer Biomarker („Multimarker-Strategie“) teilweise zu einer weiteren Verbesserung der Risikostratifizierung zu führen.³⁸

Weder über die „Trocken-feucht-warm-kalt“-Klassifikation und den systolischen arteriellen Blutdruck hinausgehende klinische Parameter noch einer der aufgeführten Biomarker wird aufgrund der Datenlage für die Prognosestellung der akuten Herzinsuffizienz von der aktuellen ESC-Leitlinie empfohlen.³ Die Verwendung der „Trocken-feucht-warm-kalt“-Klassifikation und des systolischen arteriellen Blutdrucks werden jedoch primär empfohlen, da sie Auswirkungen auf die Art der Behandlung entsprechend des gegenwärtigen Therapiealgorithmus haben.³

Für die Implementierung einer strukturierten Risikostratifizierung mangelt es gegenwärtig an Evidenz. So besteht sowohl ein Mangel an Evidenz hinsichtlich der einzelnen potentiellen Parameter zur Risikostratifizierung einer AHFS-Episode als auch einer anerkannten Strategie, die ihre Vorteile optimal synergetisch nutzt.^{3,6} Eine zuverlässige Risikostratifizierung ist somit zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

2.2 Lösliches ST2

2.2.1 Charakteristika

Lösliches Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2, Synonym: Interleukin-1 Rezeptor-like 1-a (IL1RL1-a)⁴⁷) ist ein neuartiger kardialer Biomarker, der sich als potentieller Parameter für die Risikostratifizierung der akuten Herzinsuffizienz gezeigt hat.³⁸

Lösliches ST2 gehört zur Familie der Interleukin-1-Rezeptoren⁴⁷ (IL-1-Rezeptoren) und wird zusammen mit seinem membrangebundenen Äquivalent ST2L (Synonym: Interleukin-1 Rezeptor-like 1-b (IL1RL1-b)) gemeinsam als ST2 (Synonym: Interleukin-1 Rezeptor-like-1 (IL1RL1)) bezeichnet.⁴⁷ Das Protein besteht aus drei (extrazellulären) antikörperähnlichen Domänen.⁷³ Sein Gen liegt auf dem Chromosom 2q12⁴⁷ und transkribiert beide Unterformen (ST2L und sST2) mittels unterschiedlicher Promotoren und anschließender alternativer 3'-Prozessierung.⁷⁴ Ursprünglich benannt, da das Gen in Mäusefibroblasten in vitro eine verstärkte Expression bei Onkogenexposition zeigte, spielt es vor allem bei Mast- und Typ-2-T-Helferzell-vermittelten Wirkungen im Rahmen immunologischer Prozesse eine Rolle.⁷⁵ Darüber hinaus wird das verantwortliche Gen in vitro zusätzlich bei mechanischer Belastung von Kardiomyozyten, kardialen Fibroblasten und vaskulären Endothelzellen vermehrt transkribiert, wobei besonders sST2-Ribonukleinsäure (RNA) produziert wird.^{48,76,77}

Bei ST2-Knockout-Mäusen kommt es bei kardialer Druckbelastung zu exzessiver linksventrikulärer Hypertrophie, stärkerer Kammerdilatation, stärkerer Fibrose und kürzerer Überlebenszeit gegenüber dem Wildtyp, was durch Gabe von Interleukin-33 (IL-33) teilweise antagonisiert werden kann.⁴⁸ IL-33, das unter anderem ebenfalls durch mechanische Belastung aus kardialen Fibroblasten freigesetzt wird, bindet physiologischerweise an membrangebundenes ST2 und vermittelt so parakrin kardioprotektive Effekte (Verhinderung der linksventrikulären Hypertrophie, Kammerdilatation und Fibrose sowie kardialen Mortalität).^{48,78}

Lösliches ST2 unterbindet diese, indem es IL-33 „wegfängt“, folglich die IL-33/ST2L-Interaktion verhindert und den oben beschriebenen Phänotyp einer kardialen Insuffizienz fördert.⁴⁸ Es stellt so möglicherweise die Brücke zwischen hämodynamischen und inflammatorischen Prozessen bei

der Pathogenese der akuten Herzinsuffizienz dar und ist daher prinzipiell als diagnostischer und prognostischer Biomarker bei Patient*innen mit AHFS geeignet.

2.2.2 Prognostische Wertigkeit

2.2.2.1 Messung bei Aufnahme

Lösliches ST2 zeigte sich hinsichtlich der Diagnosestellung einer akuten Herzinsuffizienz in einer Post-hoc-Analyse der „Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department“-Studie (PRIDE-Studie) gegenüber NT-proBNP unterlegen. Allerdings fanden sich in einer AHFS-Subgruppe (n = 208/209, Assay: Medical & Biological Laboratories (MBL)) von Patient*innen mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme höhere mediane sST2-Aufnahmewerte bei im Laufe eines Jahres Verstorbenen gegenüber Überlebenden.⁷⁹ In der multivariablen Cox-Regression zeigte sich sST2 als unabhängiger Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität (Hazard Ratio: 9,3),⁷⁹ was in einer internationalen Studie ähnlichen Designs repliziert werden konnte (HR: 1,69).⁸⁰ Über einem Cutpoint von 20 ng/ml kam es zu einem frühen Anstieg der Mortalität in der Kaplan-Meier-Analyse (siehe Abbildung 3), wobei sich diese mit sST2 assoziierten Unterschiede in der Mortalität bis zum 1-Jahres-Follow-up nachweisen ließen.⁷⁹

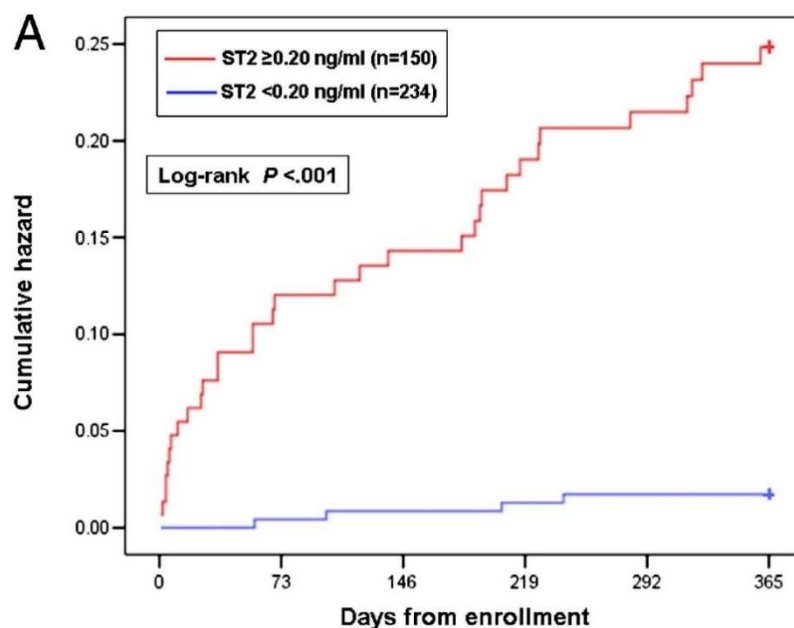


Abbildung 3. Kaplan-Meier-Analyse mit löslichem ST2 bei Aufnahme als Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität.⁷⁹ Auf der Y-Achse sind die kumulativen Ereignisse (Tode), auf der X-Achse die Tage nach Studieneinschluss abgetragen. Y-Achse erreicht nicht 100 %. Mit Genehmigung von Elsevier.

Ähnliche Ergebnisse ergab eine Post-hoc-Untersuchung (veröffentlicht als „brief communication“) von Müller et al. (n = 137, MBL-Assay),⁸¹ die anschließend in einer mit Daten aus der PRIDE-Studie⁷⁹ gepoolten Analyse durch Rehman et al. (n = 346)⁸² zusammengefasst wurde. Diese Studien wurden schließlich erneut mit Daten aus einer Studie von Pascual-Figal et al. (n = 107)⁸³ durch Manzano-Fernández et al. gepoolt (n = 447, MBL-Assay).⁸⁴ In diesen konnten die bereits bekannten prognostischen Eigenschaften sST2s hinsichtlich der Unterschiede der Aufnahmewerte zwischen Überlebenden und Verstorbenen sowie der AUROC und HR bezogen auf die 1-Jahres-Mortalität bestätigt werden.^{82,84} Darüber hinaus konnten weitere Charakteristika wie die ähnlich gute Risikostratifizierung bei erhaltener und reduzierter Ejektionsfraktion⁸² und die Korrelation mit verschiedenen anderen prognostischen Parametern (Alter, systolischer arterieller Blutdruck, Kreatinin, BNP, CRP, NT-proBNP, Troponin T, MR-proANP, MR-proADM)^{81,82,84} evaluiert werden. Eine weitere Studie von Pascual-Figal et al. (n = 316, „Presage“-Assay) bestätigte die bisherigen Erkenntnisse.⁸⁵

Aus diesen sowie weiteren Post-hoc- bzw. Subanalysen (aus randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) oder Studien mit sehr geringer Fallzahl) erstellten Aimo et al. eine Meta-Analyse, in der Daten aus zehn Studien ($n_{\text{„Presage“-Assay}} = 9$, $n_{\text{Research-and-Diagnostic(R\&D)-Systems-Assay}} = 1$) hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit löslichen ST2s für die Gesamtmortalität ausgewertet wurden.⁸⁶ Dabei ergab sich eine HR (bezogen auf eine Verdopplung des sST2-Wertes) von 2,42 (95%-Konfidenzintervall (95%-KI): 1,65 - 3,56, $p < 0,001$) für den Wert bei Aufnahme.⁸⁶ Die Studien wiesen eine statistisch signifikante Heterogenität ohne Hinweise auf einen Publikationsbias im Funnel-Plot sowie der „Trim-and-Fill“-Analyse auf.⁸⁶ Für den Entlasswert ergab sich eine HR von 1,98 (95%-KI: 1,19 - 3,29, $p < 0,001$).⁸⁶ Auch hierfür zeigte sich eine statistisch signifikante Heterogenität sowie Hinweise auf einen Publikationsbias durch zwei fehlende negative Studien.⁸⁶

2.2.2.2 Mehrzeitige Messungen

Neben der Möglichkeit der Analyse eines Biomarkers bei Aufnahme oder vor Entlassung besteht die Möglichkeit von mehrzeitigen oder seriellen Messungen und der Analyse einer Dynamik im Verlauf einer stationären Behandlung.

In einer ersten Arbeit, die die prognostische Wertigkeit serieller sST2-Messungen bei akuter Herzinsuffizienz untersuchte, analysierten Boisot et al. bis zu fünf Blutentnahmen post-hoc in einer fast ausschließlich männlichen Stichprobe (n = 150 (Anteil Frauen: 1 %), MBL-Assay).⁸⁷ Sie identifizierten das Erreichen einer Reduktion des sST2-Wertes um 15,5 % als optimalen Cutpoint für die Risikostratifizierung einer akuten Episode bezüglich der 90-Tage-Mortalität mit

einer AUROC von 0,783.⁸⁷ Die Ätiologie der Episode zeigte dabei keinen Einfluss auf die gemessenen sST2-Werte und der bei Aufnahme gemessene Wert erreichte in der ROC-Analyse keine statistische Signifikanz für die 90-Tage-Mortalität.⁸⁷ Es zeigten sich insgesamt keine Unterschiede in der medianen sST2-Konzentration bei Aufnahme zwischen im Laufe von 90 Tagen Verstorbenen und Überlebenden.⁸⁷ Patient*innen, die im Laufe der Studie verstarben, wiesen jedoch im Median (bis Tag 4) steigende sST2-Werte auf, während Überlebende im Verlauf ihrer stationären Behandlung im Median eine Reduktion löslichen ST2s zeigten (siehe Abbildung 4).⁸⁷

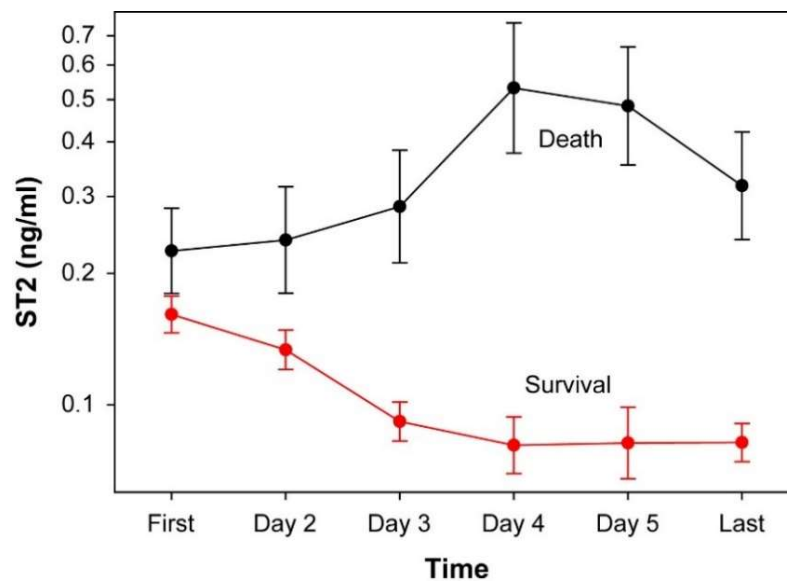


Abbildung 4. Mediane Verläufe von sST2-Werten bei im Laufe von 90 Tagen Verstorbenen (Death) bzw. Überlebenden (Survival).⁸⁷ X-Achse: Zeit in Tagen. Mit Genehmigung von Elsevier.

Für Patient*innen, die die ermittelte sST2-Reduktion von 15,5 % aufwiesen, zeigte sich dabei eine Mortalität von 33 % im Gegensatz zu 9 %.⁸⁷ Die prozentuale Reduktion korrelierte schwach mit den prozentualen Reduktionen von BNP, NT-proBNP und Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), bei Aufnahme.⁸⁷

Darüber hinaus konnte in einer hochselektierten, kleinen Kohorte (n = 48, MBL-Assay) ambulanter Patient*innen mit AHFS post-hoc der Nutzen einer Ratio von sST2 (Wert nach zwei Wochen ÷ Wert bei Aufnahme) als unabhängiger Prädiktor eines kombinierten Endpunktes (kardiales Event im Verlauf eines Jahres, HR: 2,74) gezeigt werden.⁸⁸ Es bestanden moderate Korrelationen des Aufnahme-sST2s mit dem Schweregrad (in NYHA-Klasse und einem HF-Score) und der Ratio mit NT-proBNP-Werten und einem sich an der Framingham-Klassifikation orientierenden „Heart Failure Severity Score“.⁸⁸

Eine Studie von Llibre et al. (n = 182, Assay: „Presage“, Critical Diagnostics) untersuchte ebenfalls „Aufnahme“- (Blutentnahme ab Aufnahme, Median: an Tag 2), „Entlass“- (Blutentnahme um die Entlassung, Median: am Entlasstag) sowie Verlaufswerte mit dem jeweiligen sST2-Median als Cutpoint hinsichtlich der 1-Jahres-Gesamtmortalität.⁸⁹ In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse zeigten sich nur sST2 bei Entlassung (Median: 36,6 ng/ml, HR 2,32 je sST2 Standardabweichung, p = 0,01) und die sST2-Veränderung (Median: -28,4%, HR 1,01, p < 0,05) als geeignete Zeitpunkte für eine Risikostratifizierung.⁸⁹ Ähnlich stellten sich diese für einen kombinierten Endpunkt dar, wobei die Autor*innen ebenfalls Hinweise auf einen Zusatznutzen löslichen ST2s gegenüber einem „klinischen“ Modell (bestehend aus Alter, Geschlecht, dem Vorliegen einer ischämischen Ätiologie, Kreatinin, Hämoglobin und linksventrikulärer EF) fanden.⁸⁹

Konsistent zu vorherigen Studien fanden sich in einer Studie von Manzano-Fernández et al. dagegen erneut höhere sST2-Werte bei im Laufe von zwei Jahren Verstorbenen, sowohl bei Aufnahme als auch an Tag 4 der Behandlung (n = 72, „Presage“-Assay).⁹⁰ Die absolute sST2-Reduktion unterschied sich hingegen nur gering und die relative (prozentuale) Abnahme nicht statistisch signifikant zwischen beiden Gruppen.⁹⁰ Eine dementsprechend niedrige prognostische Genauigkeit der Verlaufswerte von löslichem ST2 ergab die ROC-Analyse, wohingegen sowohl der Aufnahmewert (AUROC: 0,82, Cutpoint: ≥ 76 ng/ml) als auch der Wert an Tag 4 (AUROC: 0,78, Cutpoint: ≥ 46 ng/ml) eine statistisch signifikante moderate prognostische Genauigkeit besaßen.⁹⁰ Beide Werte zeigten sich jeweils als unabhängige Prädiktoren der 2-Jahres-Mortalität in der Cox-Regression (HRs bei Cutpoints der ROC-Analyse: 15,8 (Aufnahmewert) bzw. 3,55 (Tag 4); stetige HRs: 1,011 (Aufnahmewert) bzw. 1,013 (Tag 4)).⁹⁰ Außerdem ergab die Kaplan-Meier-Analyse eine mit dem Vorliegen der beiden Werte über dem Cutpoint assoziierte statistisch signifikante Verkürzung der Überlebenszeit und Steigerung der 2-Jahres-Gesamtmortalität bei moderater Korrelation untereinander.⁹⁰ In der sich anschließenden kombinierten Kaplan-Meier-Analyse zeigte die gleichzeitige Berücksichtigung des Aufnahme- und Tag-4-Wertes einen zusätzlichen Nutzen mit einer HR von 5,32 pro positivem sST2-Wert (2-Jahres-Mortalität bei beiden negativ: 3%) und eine Verbesserung der AUROC.⁹⁰

Sowohl höhere sST2-Werte bei im Laufe eines Jahres Verstorbenen als auch eine höhere relative Reduktion von sST2-Werten bei Überlebenden im Verlauf von 48 Stunden nach Aufnahme ergab eine Studie von Breidthardt et al. (n = 207, „Presage“-Assay).⁹¹

Die relative Reduktion löslichen ST2s zeigte sich als unabhängiger Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität (HR: 1,05 je 10 % Reduktion) und lösliches ST2 bei Aufnahme zeigte in der ROC-Analyse eine AUROC von 0,73.⁹¹ Bei Hinzufügen zu einem „klinischen“ Modell der

Risikostratifizierung (bestehend aus Alter, systolischem arteriellen Blutdruck, Herzfrequenz und BUN) zeigte sich eine ähnliche AUROC für sST2 bei Aufnahme (0,80) bzw. der relativen sST2-Reduktion (0,79).⁹¹ Die Kombination beider Analysen resultierte in einer Verbesserung der prognostischen Genauigkeit mit einer AUROC von 0,84.⁹¹

Diese fünf Studien zu mehrzeitigen sST2-Messungen zeigen eine sehr große Heterogenität hinsichtlich der verwendeten Assays (siehe Laborchemische Biomarkeranalyse) sowie der untersuchten Stichproben, Analysezeitpunkte und Outcomes.⁸⁷⁻⁹¹

2.3 Fragestellungen

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse der prognostischen Wertigkeit von mehrzeitigen Messungen löslichen ST2s bei Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz, wobei insbesondere folgende Fragestellungen bearbeitet werden sollen:

Primäre Fragestellung:

Wie ist die prognostische Genauigkeit von löslichen ST2-Werten bei Aufnahme sowie im Verlauf der stationären Behandlung (von Aufnahme bis Tag 2, an Tag 4, von Aufnahme bis Tag 4) bei Notaufnahmepatient*innen mit akuter Herzinsuffizienz bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität?

Sekundäre Fragestellungen:

Welcher Wert besitzt die höchste prognostische Genauigkeit für eine solche Risikostratifizierung?
Welcher Cutpoint eignet sich am besten zur Risikostratifizierung?

Stellt lösliches ST2 bei AHFS-Patient*innen einen unabhängigen Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität dar? Wie groß ist dieser Einfluss und inwiefern eignet es sich zur Vorhersage der verbleibenden Überlebenszeit?

Wie ist der Verlauf von sST2-Werten bei Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz während einer stationären Behandlung und welche Unterschiede zeigen sich zwischen im Verlauf eines Jahres Verstorbenen und Überlebenden?

Wie verhält sich BNP in einer entsprechenden Stichprobe im Vergleich zu sST2?

Wie schätzen Patient*innen während einer Episode einer akuten Herzinsuffizienz ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität ein und wie unterscheidet sich diese zwischen im Laufe eines Jahres Verstorbenen und Überlebenden? Stellt die gesundheitsbezogene Lebensqualität ebenfalls einen potentiellen Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität dar? Welche Zusammenhänge gibt es zwischen den Lebensqualitätsparametern und löslichem ST2?

3 Methoden

3.1 Die BIRTH-Studie

In der internistischen Notaufnahme der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum wurden zwischen Januar 2004 und März 2005 Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz auf Eignung zur Teilnahme an der prospektiven BIRTH-Beobachtungsstudie („BNP-Levels in recompensation therapy in heart failure“) geprüft. Die BIRTH-Studie hatte die Analyse von BNP-Werten und ihrem Zusammenhang mit klinischen Beschwerden und Befunden der akuten Herzinsuffizienz im Verlauf einer stationären Behandlung von Notaufnahmepatient*innen zum Ziel. Einschlusskriterium war eine akute Herzinsuffizienz („Dekompensierte Herzinsuffizienz“) der NYHA-Klasse III oder IV. Die Diagnosestellung erfolgte durch die* behandelnde* Ärzt*in in der Notaufnahme auf der Basis sämtlicher klinischer Informationen. Ausschlusskriterien waren ST-Strecken-Hebungsinfarkt, Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl), Operation am Herzen vor weniger als vier Wochen und eine aktuell behandlungsbedürftige, maligne Neoplasie. Weitere Ausschlusskriterien waren minderjährige und nicht einwilligungsfähige Patient*innen sowie die gegenwärtige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie. Als allgemeines Abbruchkriterium der Studie war eine zu geringe Rekrutierung, als individuelle Abbruchkriterien ein Zurückziehen der Einwilligung der* Patient*in sowie eine zu erwartende Nichtteilnahme an den Follow-ups definiert.

Für die aktuelle Studie wurde lösliches ST2 aus den gelagerten Blutproben der BIRTH-Studie nachbestimmt.

3.2 Studiendesign

Nach Aufklärung und Unterzeichnen der schriftlichen Einwilligungserklärung erfolgte die Aufnahme demographischer Daten, eine Anamnese (inkl. Dokumentation von Medikation sowie kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten) und klinische Untersuchung sowie eine Befragung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Darüber hinaus wurde ein EKG zur Erfassung von Grundrhythmus, Herzfrequenz und Beurteilung von Rhythmus-, Reizleitungs- und Repolarisationsstörungen sowie zwei Echokardiographien (im Rahmen von 72 Stunden nach Aufnahme und vor Entlassung) durchgeführt, in denen Struktur und Funktion des Herzens einschließlich EF (mittels Teichholz-Formel auf der Basis fünf konsekutiver Herzzyklen, bei Arrhythmien zehn Zyklen⁹²) beurteilt wurden. Es erfolgte eine venöse Blutentnahme, in der die Kreatinkinaseaktivität (in U/l), Troponin I (in µg/l), Leukozytenzahl (in /nl), Hämoglobin (in

g/dl), Hämatokrit (in l/l), Kreatinin (in mg/dl), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT in mg/dl), CRP (in mg/dl), Homocystein (in $\mu\text{mol/l}$) und D-Dimer (in mg/ml) bestimmt wurden. Die Analyse erfolgte im Zentrallabor der Charité – Universitätsmedizin Berlin, welches nach DIN EN ISO 15189:2014 akkreditiert ist und kontinuierlich durch interne (entsprechend der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen⁹³) und externe (Ringversuche) Qualitätskontrollen geprüft wird.

Zusätzlich wurden am Tag der Aufnahme sowie an den Tagen 1, 2, 3, 5, 10 (falls die Patient*innen noch stationär behandelt wurden) und vor Entlassung venöse Blutentnahmen zur seriellen Messung von zusätzlichen Biomarkern (siehe Tabelle 3) abgenommen. Zu jedem Zeitpunkt erfolgte außerdem ein erneutes Assessment von Gewicht und aktueller Medikation sowie eine Befragung zu Symptomen (Dyspnoe (NYHA-Klasse), Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, reduzierte Leistungsfähigkeit) und eine klinische Untersuchung (pulmonale Rasselgeräusche, Jugularvenenstauung, periphere Ödeme, Hepatomegalie, Sinustachykardie, hepatojugulärer Reflux, dritter Herzton). Alle Untersuchungen wurden von eine*r Studienärzt*in durchgeführt, die* für die Ergebnisse des MLHFQ und der Laboranalysen verblindet war.

Der aktuelle Status wurde an den entsprechenden Tagen mittels eines an die NYHA-Klassifikation, Killip-&Kimball-Klassifikation und Framingham-Kriterien⁹⁴ angelehnten AHFS-scores (siehe Tabelle 2)⁸⁸ sowie nach Killip & Kimball klassifiziert.⁹⁵

Befund	Wert
Orthopnoe	0,5
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	1,0
Reduzierte Leistungsfähigkeit	0,5
Sinustachykardie in Ruhe (> 100 Schläge/Minute)	0,5
Jugularvenenstauung ($\geq 4 \text{ cmH}_2\text{O}$)	0,5
Positiver hepatojugulärer Reflux	1,0
Dritter Herzton	1,0
Basale Rasselgeräusche in der pulmonalen Auskultation	1,0
Hepatomegalie	0,5
Periphere Ödeme	0,5

Tabelle 2. AHFS-score

Die Behandlung erfolgte nach leitlinienbasiertem Therapiestandard und der Verlauf der Hospitalisierung wurde nach Entlassung dokumentiert. Eine Übersicht der Studienmaßnahmen zeigt Tabelle 3.

Zeitpunkt	Aufnahme	Tag 1 bis 10	Entlassung
Anamnese	X	X ^a	X
Klinische Untersuchung	X	X ^a	X
Befragung zur Lebensqualität	X		
EKG	X		
Echokardiographie	X		X
Blutentnahmen			
Laborchemische Analyse	X		
Biomarkeranalyse	X	X ^a	X
Therapie			
Diuretische Therapie	Intravenös	Symptomatisch/Oralisierung	
Leitlinienbasierte Herzinsuffizienztherapie	Im Anschluss an Notfallbehandlungsphase		

Tabelle 3. Prüfplan. ^a: an den Tagen 1, 2, 3, 5, 10

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin in der Sitzung am 9. Oktober 2003 bewilligt (Vorgangsnummer: 159/2003) und wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Sie ist im Deutschen Register für Klinische Studien (Nummer: DRKS00000272) und damit ebenfalls im Register klinischer Studien der Weltgesundheitsorganisation (Nummer: U1111-1112-8716) registriert. Alle Patient*innen wurden vor Einschluss ausführlich über Inhalt und Ablauf der Studie informiert und erklärten sich in schriftlicher Form mit der Teilnahme einverstanden.

3.3 Endpunkte

Hauptziel dieser Analyse war es, die prognostische Wertigkeit von sST2-Werten zu verschiedenen Zeitpunkten hinsichtlich der 1-Jahres-Gesamtmortalität zu ermitteln. Diese schließt den Tod im Verlauf von bis zu 365 Tagen nach Einschluss in die BIRTH-Studie durch sämtliche Ursachen ein. Zur Überprüfung des Überlebensstatus nach einem Jahr wurde im März 2016 ein Follow-up aus dem Krankenhausinformationssystem durchgeführt. In dem System werden alle ambulanten und stationären Behandlungen der Charité – Universitätsmedizin Berlin inkl. eventuellem Versterben dokumentiert. Wenn entsprechende Daten nicht vorhanden oder verfügbar waren, wurde das

Überleben durch eine Abfrage im Melderegister des Landes Berlin festgestellt. Das Melderegister stellt ein amtliches Verzeichnis dar, in dem der Aufenthalt von Personen in Berlin sowie deren Namen, Geburtstag und -ort, Geschlecht und weitere Daten inkl. ggf. vorliegendem Sterbedatum aufgeführt sind. Patient*innen, die vom Studieneinschluss bis zum März 2016 keine Behandlung an der Charité erhalten hatten und über die keine Auskunft im Melderegister eingeholt werden konnte, wurden als der Nachbeobachtung verloren gegangen (Lost to Follow-up) gekennzeichnet.

3.4 Laborchemische Biomarkeranalyse

Ethylendiamintetraessigsäure-Plasma (EDTA-Plasma) der seriellen venösen Blutentnahmen (Aufnahme, Tag 1, 2, 3, 5, 10, Entlassung) wurde innerhalb einer Stunde bei -20 °C gefroren und bei -80 °C bis zur Bestimmung der BNP-Konzentration gelagert. Darüber hinaus wurden Rückstellproben zur Analyse weiterer Biomarker bei -80 °C in der zentralen Probenbank des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz asserviert. Die Analyse von löslichem ST2 fand im August 2015 aus den gefrorenen Proben statt, wobei gefrorene Proben löslichen ST2s keine Abnahme der Immunoreaktivität im Verlauf von 18 Monaten aufweisen und zu messende sST2-Konzentrationen daher als über mehrere Jahre konstant anzunehmen sind.⁹⁶

3.4.1 Lösliches ST2

Die Messung der sST2-Werte wurde mit dem „Presage“-Assay der Firma Critical Diagnostics durchgeführt. Bei dem Assay handelt es sich um einen monoklonalen Sandwich-Enzyme-linked Immunosorbent-Assay (ELISA), bei dem durch zwei verschiedene monoklonale Antikörper lösliches ST2 an den Boden einer Mikrotiterplatten-Kavität (Well) gebunden wird. Anschließend entsteht durch enzymatische Reaktion ein Farbstoff, dessen spektroskopisch messbare Menge der relativen Lichteinheit proportional zur vorhandenen sST2-Konzentration ist.⁹⁷

Der erste Anti-sST2-Antikörper befindet sich am Boden des Wells und bindet lösliches ST2 bei Vorhandensein spezifisch an diesen, während restliche Bestandteile durch Waschung entfernt werden. Anti-sST2-biotinyliertes Antikörperreagenz und Streptavidin-Meerrettichperoxidase-Konjugat (HRP-Konjugat) werden in weiteren Schritten hinzugefügt und binden aneinander, woraufhin durch Zugabe von 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin-Reagenz dieses als Farbstoff aktiviert wird. Anschließend wird das resultierende Signal spektroskopisch gemessen und die sST2-Konzentration errechnet.⁹⁷

Im ersten Schritt werden die Reagenzien (lyophilisierter Standard, Streptavidin-HRP-Konjugat, Waschpuffer) hergestellt und 20 µl des separierten Probenplasmas oder -serums 50-fach verdünnt. Anschließend werden 100 µl Kalibratoren und verdünnte Proben in die entsprechenden Anti-sST2-Antikörper-beschichteten Wells pipettiert, wonach sie bei Raumtemperatur für 60 Minuten unter

Schütteln mit 750 UpM inkubiert werden. Nun folgen ein manueller und ein automatischer Waschschrift (jeweils dreimalige Waschung) und die Zugabe von 100 µl Anti-sST2-biotinyliertem Antikörperreagenz in die Wells. Unter Schütteln mit 750 UpM wird eine erneute Inkubation bei Raumtemperatur für 60 Minuten durchgeführt und erneut entsprechend gewaschen. Dann werden 100 µl Arbeitsansatz Streptavidin-HRP-Konjugat hinzugegeben, woraufhin unter Schütteln mit 750 UpM für 30 Minuten (bei Raumtemperatur) inkubiert und anschließend erneut gewaschen wird. Nun werden 100 µl 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin-Reagenz hinzugefügt und alles unter Schütteln mit 750 UpM im Dunkeln für 20 Minuten (bei Raumtemperatur) inkubiert. Nach Hinzugeben von 100 µl Stopp-Lösung und 30 Sekunden vorsichtigen Mischens wird die Extinktion bei 450 nm mit einem Mikrotiterplatten-Leser abgelesen und daraus die Konzentration löslichen ST2s berechnet.

Als Erfassungsgrenze werden vom Hersteller 0,5 ng/ml und als Nachweisgrenze 1,8 ng/ml angegeben;⁹⁷ der Assay verfügt über eine interne und totale analytische Ungenauigkeit von 2,4 % und 4 %; 2 % und 3,9 % bzw. 2,2 % und 3,9 % bei einer mittleren Konzentration von 11 U/ml, 87 U/ml bzw. 140 U/ml.⁹⁸ Die Genauigkeit beschreibt das Ausmaß der Übereinstimmung von Messergebnis und dem richtigen Wert der Messgröße.

Der Assay zeigt keine Abhängigkeit von BMI und Nierenfunktion⁹⁸⁻¹⁰⁰ sowie nach Angaben des Herstellers keine Störungen durch Antikoagulation, Gesamtprotein, Triglyzeride, Hämoglobin, Cholesterin und Bilirubin.⁹⁷ Jedoch unterscheiden sich die Konzentrationen löslichen ST2s zwischen Männern und Frauen,^{98,100} weshalb die Verwendung geschlechtsabhängiger Referenzwerte empfohlen wird.^{98,100} Darüber hinaus zeigten sich in einer Framingham-Referenzstichprobe unterschiedliche sST2-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Alter¹⁰⁰, weshalb die Autor*innen zusätzlich die Verwendung altersabhängiger Referenzwerte empfehlen.¹⁰⁰

Zudem zeigen die drei verfügbaren sST2-Assays (MBL, R&D Systems und „Presage“) – vermutlich aufgrund von Unterschieden der verwendeten Antikörper, Reagenzien und Buffer – erhebliche Unterschiede in den gemessenen Konzentrationen löslichen ST2s, sodass ihre Ergebnisse nicht miteinander vergleichbar sind.¹⁰¹

3.4.2 BNP

Die Messung der BNP-Werte wurde mit dem ADVIA Centaur Immunoassay System der Firma Bayer Healthcare durchgeführt. Der Bayer ADVIA Centaur BNP Assay ist ein vollautomatischer Zweistufen-Sandwich-Immunochemilumineszenz-Assay, der zwei verschiedene monoklonale Antikörper und direkte Chemilumineszenz zum Nachweis der BNP Konzentration verwendet.¹⁰²

Beim emittierenden Agens handelt es sich um Acridiniumester, der an einen monoklonalen Maus-anti-human-BNP F(ab')₂-Fragment Antikörper im sog. Lite-Reagenz gebunden ist, der wiederum spezifisch an die Ringstruktur von BNP (Aminosäuren 14 – 21) bindet. Der zweite Antikörper der sog. Solid Phase ist ein biotinylierter monoklonaler Maus-anti-human-BNP-Antikörper, der über Streptavidin an paramagnetische Partikel gekoppelt ist, die in einem Magnetfeld an der Küvettenwand haften. Der Antikörper bindet an das C-terminale Ende von BNP (Aminosäuren 27 – 32). So kann eine spezifische Bindung von BNP und dem an BNP gebundenen Chemoluminiszenten an die Küvettenwand stattfinden.¹⁰²

Die kleinste detektierbare Konzentration ist 0,5 ng/l und als oberes Limit des Dynamikumfangs wird vom Hersteller eine Konzentration von 5000 ng/l angegeben, wobei Konzentrationen von bis zu 50000 ng/l durch geeignete Verdünnung gemessen werden können.¹⁰²

Der Assay verfügt über eine interne und totale Ungenauigkeit von < 3,5 %;¹⁰² es zeigen sich keine Interferenzen mit häufigen Plasmabestandteilen und Antikörpern sowie keine Kreuzreaktivität mit BNP-Bestandteilen oder anderen Neuropeptiden und geringe Effekte von verabreichten Medikamenten auf die gemessene Konzentration.¹⁰²

3.5 Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde generisch mittels selbstständigem Ausfüllen des SF-36 erfasst, der die Kategorien körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU), körperliche Rollenfunktion (KÖRO), körperliche Schmerzen (SCHM), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES), Vitalität (VITA), soziale Funktionsfähigkeit (SOFU), emotionale Rollenfunktion (EMRO) und psychisches Wohlbefinden (PSYC) umfasst,¹⁰³ die sich zu Summenscores der „körperlichen“ und „psychischen“ Gesundheit zusammenfassen lassen.¹⁰⁴

Die einzelnen Komponenten stehen für das Ausmaß von Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten wegen gesundheitlicher Probleme (KÖFU), das Ausmaß von Einschränkungen bei üblichen Rollenaktivitäten (z.B. Arbeit oder andere Aktivitäten des täglichen Lebens) wegen körperlicher Gesundheitsprobleme (KÖRO), das Ausmaß an körperlichen Schmerzen (SCHM), die allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES), das Ausmaß an Vitalität (Energie und Fatigue; VITA), das Ausmaß von Einschränkungen bei sozialen Aktivitäten wegen physischer oder emotionaler Probleme (SOFU), das Ausmaß von Einschränkungen bei üblichen Rollenaktivitäten wegen psychischer Gesundheitsprobleme (EMRO) und die allgemeine psychische Gesundheit (psychischer Distress und Wohlbefinden; PSYC) innerhalb der letzten vier Wochen.¹⁰³ Diese acht Komponenten werden als Multi-Item-Skalen aus insgesamt 36 Items (jeweils zwei- bis sechsstufige Likert-Skalen) zusammengesetzt,¹⁰³ wobei KÖFU, KÖRO, SCHM und AGES zu

einem „Summenscore körperlicher Gesundheit“ („Physical Health Component Summary Score“ (PCS)), der der körperlichen Gesundheit entsprechen soll, und VITA, SOFU, EMRO und PSYC zu einem „Summenscore psychischer Gesundheit“ („Mental Health Component Summary Score“ (MCS)), der der psychischen Gesundheit entsprechen soll, zusammengesetzt werden können.¹⁰⁴

Der SF-36 ist das am häufigsten eingesetzte generische Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität^{105,106} und wurde in seiner deutschsprachigen Version verwendet.^{107,108} Als Referenz wurden die für die SF-36 Kategorien ermittelten Normwerte der Stichprobe des Bundesgesundheits surveys 1994 genutzt.¹⁰⁸

Darüber hinaus wurde die subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität krankheitsspezifisch mit dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) untersucht, der ein reliables, valides und responsives Messinstrument bei Patient*innen mit (chronischer) Herzinsuffizienz darstellt^{109,110} und ebenfalls in der deutschsprachigen Version verwendet wurde.¹¹¹ Der MLHFQ besteht aus 21 Items (mit jeweils fünfstufigen Likert-Skalen), die sich einer „physischen“ und „psychischen/emotionalen“ Domäne zuordnen lassen,¹¹⁰ und bezieht sich auf Beschwerden und Befunde der Herzinsuffizienz und ihren Einfluss auf soziale Interaktion, physische und sexuelle Aktivität, Arbeitsvermögen und Emotionen innerhalb des letzten Monats.¹⁰⁹ Die Ergebnisse liegen zwischen 0 (kein negativer Einfluss auf die Lebensqualität) und 105 (stärkster negativer Einfluss auf die Lebensqualität) Punkten. Der MLHFQ ist das am häufigsten eingesetzte Instrument zur Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei der Herzinsuffizienz und seine Verwendung wird auf Basis eines systematischen Reviews mit Meta-Analyse aufgrund seiner Verbreitung, metrischen Eigenschaften (Reliabilität, Validität, Responsivität) und der Anzahl vorliegender wissenschaftlicher Studien hierzu empfohlen.¹¹⁰ Beide Fragebögen wurden innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme ausgefüllt.

3.6 Statistische Methoden

Ausprägungen qualitativer Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten und Ausprägungen quantitativer Variablen als arithmetische Mittel \pm Standardabweichung oder Median und Interquartilabstand (IQA) angegeben. Diese wurden mittels Histogrammen und Q-Q-Plots auf Normalverteilung untersucht. Bestand Unsicherheit bezüglich der Verteilung bei der graphischen Überprüfung wurde anschließend der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Bei fehlenden Werten wurde die entsprechend reduzierte Fallzahl analysiert. Diese wurde jeweils gesondert aufgeführt und für die Analyse der Biomarker in Tabelle 9 dargestellt.

Vergleiche zwischen nominalskalierten Variablen unverbundener Stichproben wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher (bei einer erwarteter Häufigkeit mindestens

einer Zelle kleiner fünf) durchgeführt, wohingegen entsprechende verbundene Stichproben mittels McNemar-Test untersucht wurden. Metrische Variablen unverbundener Stichproben wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben (bei Normalverteilung) oder Mann-Whitney-U-Test (bei Nicht-Normalverteilung) verglichen. Für Vergleiche zwischen ordinalskalierten Variablen wurden ebenfalls die entsprechenden nichtparametrischen Tests verwendet. Korrelationen wurden mittels Spearmans Korrelationskoeffizient ermittelt.

Für die im Verlauf untersuchten Parameter und ihre Veränderungen wurden Graphiken erstellt, wobei zuerst mediane Werte mit Interquartilabständen für die einzelnen Tage errechnet wurden, die dann über den Behandlungsverlauf verbunden dargestellt wurden. Für sST2 und BNP wurde jeweils eine Ratio (Wert an entsprechendem Tag ÷ Aufnahmewert) sowie die prozentuale Veränderung zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Behandlung errechnet.

Zur Analyse der prognostischen Genauigkeit von löslichem ST2 und BNP wurden ROC-Kurven erstellt, mittels der Methode von DeLong auf Signifikanz getestet¹¹² und die AUROC inklusive 95%-Konfidenzintervallen errechnet. Der optimale prognostische Cutpoint wurde mittels Youden-Index ermittelt und die entsprechende Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert errechnet.

Weiterhin wurde eine Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, in der statistisch signifikante Variablen der Biomarker- und Lebensqualitätsanalysen untersucht wurden, woraufhin mittels Log-Rang-Test auf statistische Signifikanz getestet wurde. Anschließend wurde eine Cox-Regressionsanalyse mittels Einschlussselektion etablierter allgemeiner und bezogen auf die akute Herzinsuffizienz stärkster Prädiktoren der 1-Jahres-Gesamt mortalität (Alter, Geschlecht, Kreatinin, systolischer arterieller Blutdruck)^{21,27,50} durchgeführt und Hazard Ratios sowie entsprechende 95%-Konfidenzintervalle errechnet. Abschließend wurde dieselbe Analyse mit sST2 und BNP (Letzteres anstelle des systolischen arteriellen Blutdrucks) durchgeführt.

Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet und in den Tabellen graphisch hervorgehoben. Alle Analysen erfolgten mittels zweiseitiger Testung und wurden mit dem Statistical Package for Social Sciences, Version 22.0.0.1 für Windows (SPSS, Chicago, Illinois) durchgeführt und Graphiken mit Excel, Version 2013 für Windows (Microsoft, Redmond, Washington) erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobe

Von 157 gescreenten Patient*innen konnten 99 in die BIRTH-Studie eingeschlossen werden, wovon 91 Patient*innen mit verwertbaren Blutentnahmen bei Aufnahme und komplettem Follow-up in die Analyse für die vorliegende Arbeit eingingen (siehe Abbildung 5).

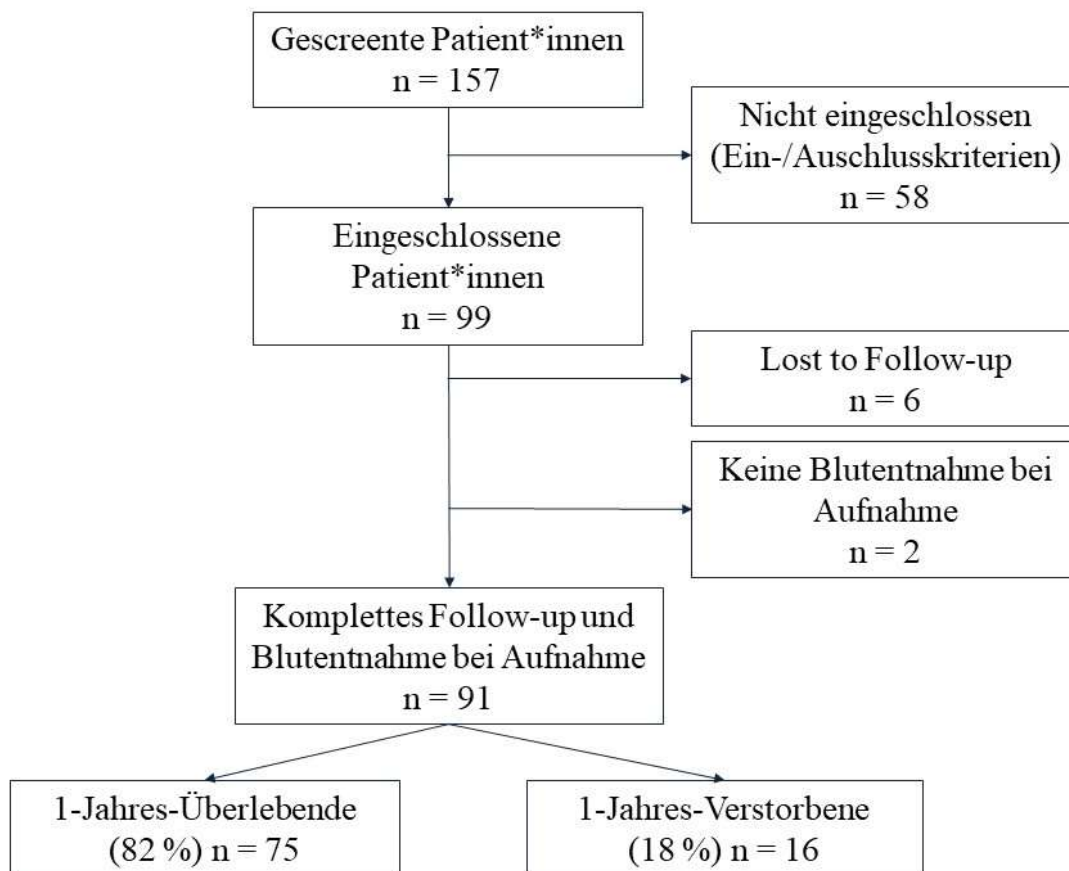


Abbildung 5. Screening, Rekrutierung und finale Stichprobe

Das mittlere Alter der Patient*innen betrug 74 (\pm 10) Jahre und 47 % waren weiblich ($n = 43$). Detaillierte Stichprobencharakteristika sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Follow-up-Zeit betrug 365 Tage. Innerhalb dieses Zeitraumes verstarben 18 % aller Patient*innen ($n = 16$).

	Gesamtstichprobe (n = 91)	Überlebende (n = 75)	Verstorbene (n = 16)	p-Wert
Alter (Jahre) ⁿ	74 (± 10)	74 (± 10)	75 (± 9)	0,691
Weiblich	43 (47 %)	39 (52 %)	4 (25 %)	0,05
BMI (kg/m ²)	29 (25 - 32)	28 (25 - 32)	29 (27 - 34)	0,219
Systolischer arterieller Blutdruck (mmHg) ⁿ	152 (± 25)	153 (± 26)	146 (± 21)	0,327
Diastolischer arterieller Blutdruck (mmHg) ⁿ	86 (± 18)	87 (± 18)	80 (± 15)	0,142
Herzfrequenz (/min)	86 (72 - 106)	91 (73 - 107)	80 (68 - 102)	0,243
Anamnese				
NYHA-Klasse				0,618
<i>II</i>	2 (2 %)	2 (3 %)	0 (0 %)	
<i>III</i>	25 (28 %)	21 (28 %)	4 (25 %)	
<i>IV</i>	64 (70 %)	52 (69 %)	12 (75 %)	
Akute Dekompensation	77 (85 %)	64 (85 %)	13 (81 %)	0,707
Vorangegangenes AHFS	46 (51 %)	36 (48 %)	10 (63 %)	0,292
Raucher*innen	12 (13 %)	10 (13 %)	2 (13 %)	1
Hyperlipoproteinämie	52 (57 %)	42 (56 %)	10 (63 %)	0,633
Arterielle Hypertonie	89 (98 %)	74 (99 %)	15 (94 %)	0,322
Diabetes mellitus	41 (45 %)	34 (45 %)	7 (44 %)	0,908
KHK	54 (59 %)	41 (55 %)	13 (81 %)	0,049
Vorangegangener Myokardinfarkt	40 (44 %)	28 (37 %)	12 (75 %)	0,006
Labor				
Hämoglobin (g/dl) ⁿ	12,98 (± 1,78)	13,11 (± 1,80)	12,36 (± 1,54)	0,123
Hämatokrit (l/l) ⁿ	0,391 (± 0,050)	0,394 (± 0,051)	0,379 (± 0,046)	0,291
Leukozytenzahl (/nl)	8,00 (6,23 - 9,7)	8,00 (6,99 - 9,94)	7,50 (5,46 - 9,56)	0,312

CRP (mg/dl) ^b	0,96 (0,53 - 2,61)	0,88 (0,5 - 2,37)	1,99 (0,73 - 3,73)	0,079
Kreatinin (mg/dl)	1,24 (0,93 - 1,62)	1,19 (0,87 - 1,48)	1,69 (1,21 - 2,00)	0,001
Troponin I (µg/l) ^c	0,02 (0,01 - 0,04)	0,02 (0,01 - 0,04)	0,03 (0,01 - 0,04)	0,272
Kreatininkinase (U/l) ^a	77,0 (52,5 - 123,5)	81,5 (50,8 - 123,5)	66,5 (53,5 - 119,5)	0,513
GOT (mg/dl) ^a	31,50 (26,75 - 43,25)	30,00 (26,75 - 42,25)	37,00 (25,75 - 48,75)	0,428
EKG (durchgeführt)	91 (100 %)	75 (100 %)	16 (100 %)	/
Ohne pathologischen Befund	17 (19 %)	14 (19 %)	3 (19 %)	1
Vorhofflimmern	32 (35 %)	27 (36 %)	5 (31 %)	0,718
Echokardiographie (durchgeführt)	75 (82 %)	64 (85 %)	11 (69 %)	0,147
Ejektionsfraktion (%) ^d	45 (29 - 60)	45 (30 - 60)	30 (24 - 60)	0,251
Krankenhaus-aufenthaltsdauer (Tage)	11 (7 - 16)	10 (6 - 14)	15 (8 - 23)	0,101
Verlegung auf ICU	29 (32 %)	23 (31 %)	6 (38 %)	0,594

Tabelle 4. Stichprobencharakteristika: Gesamtstichprobe, Überlebende und Verstorbene. ⁿ: normalverteilt, ^a: n = 90, ^b: n = 89, ^c: n = 84, ^d: n = 74

Im Mittel zeigten die Patient*innen bei Aufnahme systolische arterielle Blutdruckwerte von 152 (\pm 25) mmHg und eine Herzfrequenz von 86 (72 - 106) Schlägen pro Minute. Mehr als zwei Drittel gaben Dyspnoe in Ruhe an. 85 % der Patient*innen litten unter einer akuten Dekompensation ihrer chronischen Herzinsuffizienz und 15 % unter einer De-novo-AHF. Ungefähr die Hälfte aller Patient*innen war bereits im Vorfeld wegen einer akuten Herzinsuffizienz stationär behandelt worden. Bei nahezu allen Patient*innen war eine chronische arterielle Hypertonie und bei mehr als der Hälfte eine KHK vorbekannt. Patient*innen, die im Laufe eines Jahres verstorben waren, wiesen in der Anamnese häufiger eine KHK (81 % bzw. 55 %, $p = 0,049$) und einen Myokardinfarkt auf (75 % bzw. 37 %, $p = 0,006$). Laborchemisch zeigten sich ein Hämoglobin von 12,98 (\pm 1,78) g/dl sowie in einer Erhöhung des Kreatinins auf 1,24 (0,93 - 1,62) mg/dl

deutliche Hinweise auf eine eingeschränkte Nierenfunktion, insbesondere bei den Patient*innen, die im Verlauf eines Jahres verstarben (1,69 (1,21 - 2) mg/dl bzw. 1,19 (0,87 - 1,48) mg/dl, $p = 0,001$). Die Ejektionsfraktion betrug 45 (20 - 60) % und die Krankenhausaufenthaltsdauer 11 (7 - 16) Tage.

Die Medikation bei Aufnahme sowie bei Entlassung ist in Tabelle 5 dargestellt. Initial erhielten die Patient*innen vor allem intravenös Diuretika (in 84 % aller Fälle, $n = 76$) sowie im Verlauf der stationären Behandlung Betarezeptorenblocker (bei Entlassung 62 %, $n = 56$). Im Vergleich erhielten die Patient*innen nach Entlassung statistisch signifikant häufiger Betarezeptorenblocker, Diuretika, Acetylsalicylsäure (ASS) sowie seltener Nitrate.

Medikation	Bei Aufnahme	Bei Entlassung	p-Wert
ACE-Inhibitoren	60 (66 %)	69 (76 %)	0,093
Betarezeptorenblocker	56 (62 %)	74 (81 %)	0,005
Diuretika	63 (69 %)	84 (92 %)	< 0,001
Digitalis	20 (22 %)	13 (14 %)	0,092
Statine	40 (44 %)	49 (54 %)	0,151
Acetylsalicylsäure (ASS)	46 (51 %)	61 (67 %)	0,007
Calcium-Antagonisten	24 (26 %)	19 (21 %)	0,441
Nitrate	20 (22 %)	1 (1 %)	< 0,001
Cumarine	26 (29 %)	28 (31 %)	0,824

Tabelle 5. Medikation bei Aufnahme und Entlassung

4.2 Symptome und Befunde

AHFS-typische Symptome der Gesamtstichprobe, der Überlebenden und der Verstorbenen sowie Befunde der klinischen Untersuchung finden sich in Tabelle 6. Alle Patient*innen gaben eine Reduktion ihrer Leistungsfähigkeit an und ein Großteil wies typische Beschwerden und Befunde der akuten peripheren und zentralen Stauung auf. Die Häufigkeit der Beschwerden und Befunde sowie der davon abgeleitete Heart Failure Score unterschieden sich dabei nicht statistisch signifikant zwischen im Laufe eines Jahres Verstorbenen und Überlebenden.

	Gesamtstichprobe (n = 91)	Überlebende (n = 75)	Verstorbene (n = 16)	p-Wert
Orthopnoe	74 (81 %)	60 (80 %)	14 (88 %)	0,727
PND	62 (68 %)	51 (68 %)	11 (69 %)	0,953
Reduzierte Leistungsfähigkeit	91 (100 %)	75 (100 %)	16 (100 %)	/
Pulmonale Rasselgeräusche	83 (91 %)	70 (93 %)	13 (81 %)	0,143
Periphere Ödeme	70 (77 %)	58 (77 %)	12 (75 %)	1
Jugularvenenstauung	18 (20 %)	12 (16 %)	6 (38 %)	0,79
Hepatojugulärer Reflux	6 (6 %)	5 (7 %)	1 (6 %)	1
Hepatomegalie	28 (31 %)	21 (28 %)	7 (44 %)	0,241
Dritter Herzton	4 (4 %)	2 (3 %)	2 (13 %)	0,141
Zyanose	18 (20 %)	15 (20 %)	3 (19 %)	1
Heart Failure Score	3,5 (2,5 - 4,0)	3,5 (2,5 - 4,0)	3,8 (2,6 - 4,4)	0,298

Tabelle 6. Klinische Befunde bei Aufnahme: Gesamtstichprobe, Überlebende und Verstorbene

Die relative Häufigkeit von Orthopnoe, PND, pulmonalen Rasselgeräuschen und peripheren Ödemen nahm vom Tag der Aufnahme bis zur Entlassung kontinuierlich ab. Dagegen erwies sich die Reduktion der Leistungsfähigkeit als über den Verlauf der Behandlung konstant (siehe Abbildung 6). So konnte durch die Behandlung eine Freiheit von Orthopnoe und PND in über 90 % erreicht werden, wohingegen bei 15,9 % (n = 14) aller Patient*innen bei Entlassung noch pulmonale Rasselgeräusche und bei 21,6 % (n = 19) weiterhin periphere Ödeme vorlagen.

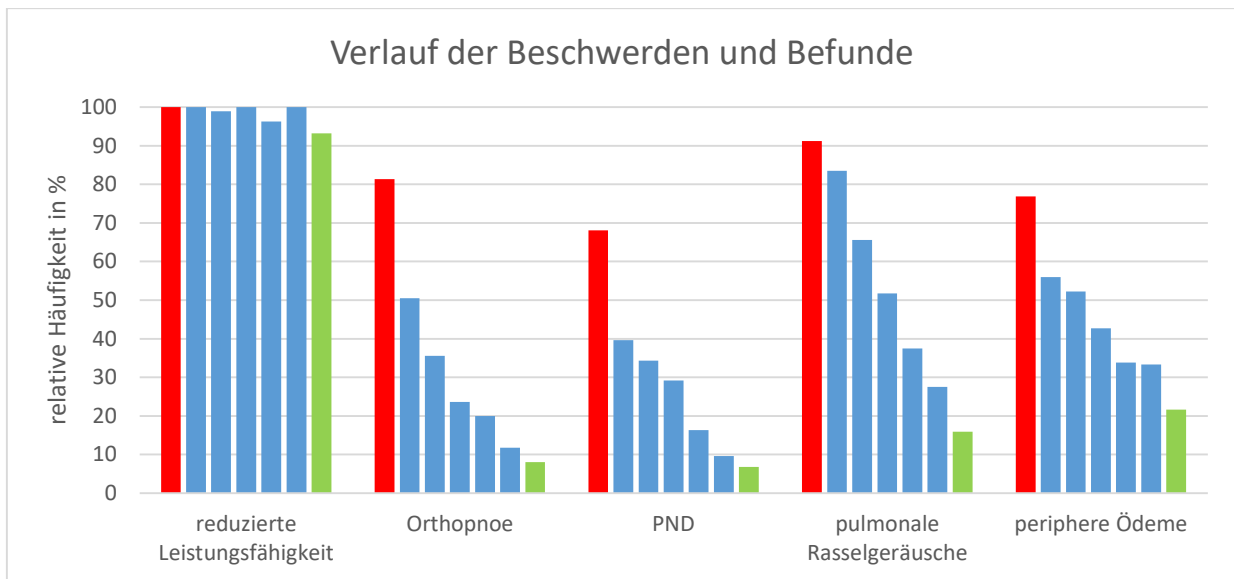


Abbildung 6. Verlauf der relativen Häufigkeit von Beschwerden und Befunde von Aufnahme (rot) über Tag 1, 2, 3, 5, 10 (jeweils blau) bis Entlassung (grün)

Einen ähnlichen Verlauf zeigten die NYHA-Klasse und der AHFS-Score: Es ergab sich eine kontinuierliche Abnahme des AHFS-Scores von 3,5 bei Aufnahme auf 0,5 bei Entlassung und eine Reduktion der NYHA-Klasse von 4 bei Aufnahme auf 2 bei Entlassung, bei der von den Patient*innen eine NYHA-Klasse II mit 74,7 % ($n = 65$) als Modus angegeben wurde.

4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Rücklaufquote der Fragebögen zur generischen (SF-36) und krankheitsspezifischen (MLHFQ) gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrug 100 % ($n = 91$).

4.3.1 SF-36

Eine Übersicht der Dimensionen und Summenscores des SF-36 sowie die Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen bieten Tabelle 7 und Abbildung 7.

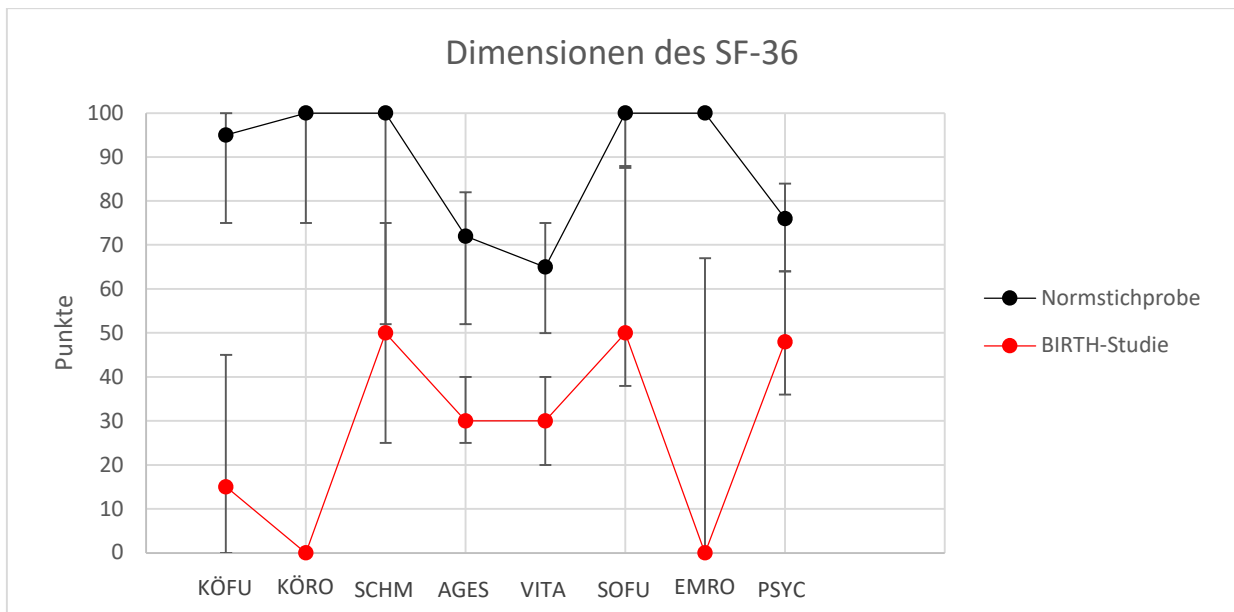


Abbildung 7. Mittlere Dimensionen des SF-36 in der Gesamtstichprobe der BIRTH-Studie (Mediane und IQA) im Vergleich mit einer deutschen Normstichprobe (Arithmetische Mittel und Standardabweichung)

Es zeigten sich mittlere bis niedrige Werte und moderate bis starke Reduktionen in allen Dimensionen der generischen Lebensqualität gegenüber denen der Normstichprobe. Besonders starke Einschränkungen gaben die Patient*innen in den Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit (15 (0 - 45) Punkte), körperliche Rollenfunktion (0 (0 - 0) Punkte) und emotionale Rollenfunktion (0 (0 - 66,7) Punkte) an. Die restlichen Dimensionen unterlagen moderaten bis starken Einschränkungen. Moderate bis schwache Einschränkungen gegenüber denen der Normstichprobe zeigten die AHFS-Patient*innen in den Summenscores der physischen (50,2 (\pm 10,2) bzw. 29,7 (\pm 8,5) Punkte) und mentalen (51,5 (\pm 8,1) bzw. 39,4 (\pm 10,2) Punkte) Gesundheit. Sämtliche Einschränkungen der Lebensqualität mittels generischer Messung zeigten dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen.

SF-36	Gesamtstichprobe (n = 91)	Überlebende (n = 75)	Verstorbene (n = 16)	p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit	15 (0 - 45)	20 (0 - 45)	10 (0 - 32)	0,362
Körperliche Rollenfunktion ^a	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,883
Körperliche Schmerzen	50 (25 - 75)	50 (25 - 75)	50 (25 - 69)	0,418
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung ^b	30 (25 - 40)	30 (25 - 40)	25 (25 - 34)	0,218
Vitalität ^b	30 (20 - 40)	30 (20 - 40)	28 (11 - 35)	0,420
Soziale Funktionsfähigkeit ^a	50 (38 - 88)	63 (38 - 88)	50 (25 - 75)	0,148
Emotionale Rollenfunktion ^b	0 (0 - 67)	0 (0 - 83)	0 (0 - 0)	0,330
Psychisches Wohlbefinden ^b	48 (36 - 64)	52 (38 - 64)	46 (32 - 51)	0,125
Summenscore physischer Gesundheit ^{n, c}	29,7 (± 8,5)	30,0 (± 8,8)	28,3 (± 7,1)	0,463
Summenscore mentaler Gesundheit ^{n, c}	39,4 (± 10,2)	40,2 (± 10,7)	35,8 (± 7,3)	0,124

Tabelle 7. Ergebnisse des SF-36: Gesamtstichprobe, Überlebende und Verstorbene. ⁿ: normalverteilt, ^a: n = 90, ^b: n = 89, ^c: n = 87

4.3.2 MLHFQ

Die Erhebung der Lebensqualität durch die Summe des krankheitsspezifischen MLHFQ ergab eine Einschränkung von 54 (38 - 73) Punkten (n = 90). Patient*innen, die im Laufe eines Jahres verstorben waren, gaben größere Einschränkungen ihrer Lebensqualität gegenüber Überlebenden an (73 (53 - 77) bzw. 52 (37 - 72) Punkte, p = 0,03).

4.3.3 Korrelation von Lebensqualität und sST2

Die Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und löslichem ST2 bei Aufnahme sind in Tabelle 8 dargestellt. Es ergaben sich statistisch signifikante schwache inverse Zusammenhänge für die körperliche Funktionsfähigkeit und die Vitalität. Eine moderate statistisch signifikante Korrelation zeigte die Summe des MLHFQ. Die restlichen Parameter ergaben keine statistische Signifikanz.

SF-36	Lösliches ST2 bei Aufnahme	p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit	-0,207	0,043
Körperliche Rollenfunktion ^a	-0,180	0,081
Körperliche Schmerzen	-0,023	0,826
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung ^b	-0,147	0,156
Vitalität ^b	-0,259	0,012
Soziale Funktionsfähigkeit ^a	-0,154	0,136
Emotionale Rollenfunktion ^b	-0,038	0,717
Psychisches Wohlbefinden ^b	-0,155	0,136
Summenscore physischer Gesundheit ^{n, c}	-0,185	0,087
Summenscore mentaler Gesundheit ^{n, c}	-0,092	0,396
MLHFQ	0,303	0,003

Tabelle 8. Korrelationen zwischen Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und sST2. ⁿ: normalverteilt, ^a: n = 90, ^b: n = 89, ^c: n = 87

4.4 Biomarker bei Aufnahme und im Verlauf

In Tabelle 9 ist die Anzahl der analysierten Werte löslichen ST2s und BNP's dargestellt. Insgesamt zeigte sich im Verlauf eine Abnahme der für die Analyse zur Verfügung stehenden Werte, wobei an Tag 4 bzw. Tag 5 für noch circa zwei Drittel bzw. die Hälfte aller in die Studie eingeschlossenen Patient*innen Werte vorhanden waren.

Vorhandene Werte Lösliches ST2 / BNP	Gesamtstichprobe (n = 91)	Überlebende (n = 75)	Verstorbene (n = 16)
Bei Aufnahme	91 / 90	75 / 74	16 / 16
Tag 1	83 / 85	67 / 69	16 / 16
Tag 2	77 / 82	63 / 67	14 / 15
Tag 3	80 / 82	69 / 71	11 / 11
Tag 4	66 / 67	52 / 53	14 / 14
Tag 5	40 / 45	34 / 38	6 / 7
Tag 10	25 / 0	21 / 0	4 / 0
Bei Entlassung	20 / 19	20 / 16	0 / 3

Tabelle 9. Anzahl analysierter Werte löslichen ST2s / BNP's: Gesamtstichprobe, Überlebende und Verstorbene

Der Verlauf der medianen Werte von sST2 und BNP an den entsprechenden Tagen ist in Abbildung 8 abgebildet: Für sST2 zeigte sich eine schrittweise, kontinuierliche Reduktion im Laufe der Behandlung um 23,9 ng/ml von 58,6 (36,8 - 84,6) ng/ml bei Aufnahme bis auf 34,7 (26,1 - 41,1) ng/ml bei Entlassung, wobei die BNP-Werte eine Reduktion um 127 ng/l von 336,8 (142,2 - 718,5) ng/l bis auf 209,8 (81,0 - 652,5) ng/l bei Entlassung aufwiesen.

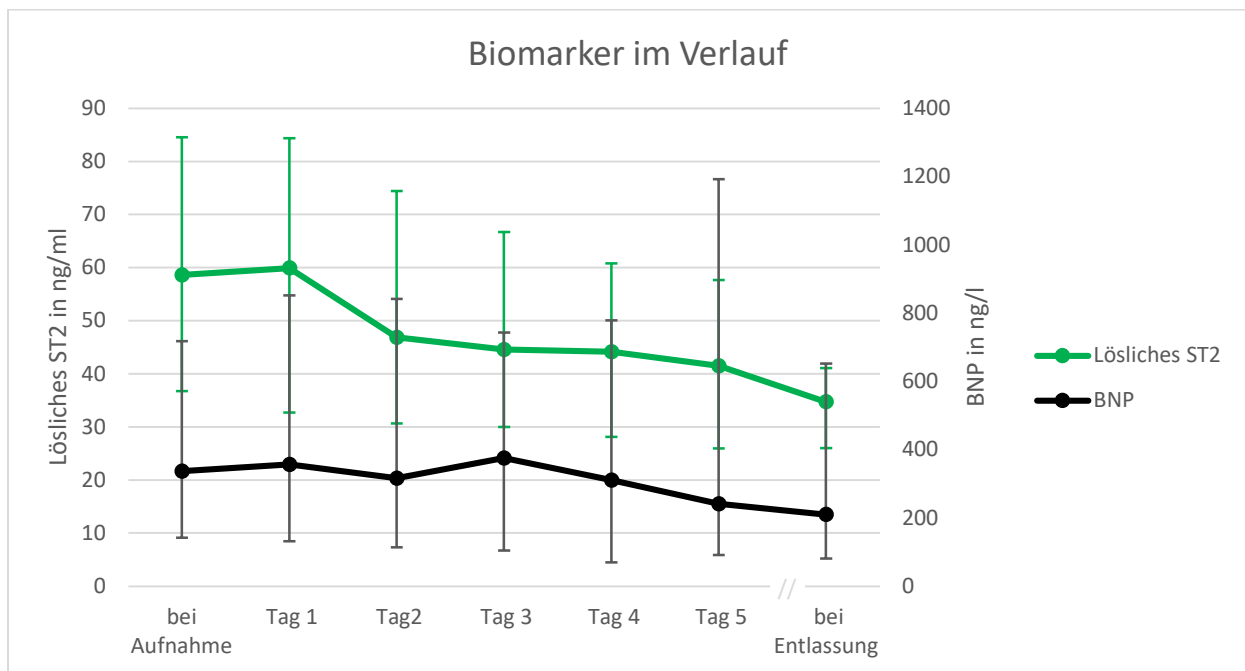


Abbildung 8. Verlauf der medianen sST2- und BNP-Werte mit IQA von Aufnahme über Tag 1, 2, 3, 4, 5 bis Entlassung

4.4.1 Lösliches ST2

Die sST2-Aufnahmewerte unterschieden sich statistisch signifikant zwischen Überlebenden und im Laufe eines Jahres Verstorbenen (56 (35,3 - 81,7) ng/ml bzw. 68,1 (58,6 - 87,4) ng/ml, $p = 0,027$, siehe Abbildung 9). Der Wert an Tag 4 sowie die Verlaufswerte zu den Tagen 2 und 4 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 10).

Lösliches ST2	Gesamtstichprobe (n = 91)	Überlebende (n = 75)	Verstorbene (n = 16)	p-Wert
Bei Aufnahme (ng/ml)	58,6 (36,8 - 84,6)	56,0 (35,3 - 81,7)	68,1 (58,6 - 187,4)	0,027
An Tag 4 (ng/ml)	44,1 (28,2 - 60,8)	42,8 (26,1 - 58,8)	52,7 (30,9 - 82,0)	0,331
Verlauf Aufnahme bis Tag 2				0,57
Ratio	0,9 (0,71 - 1,05)	0,9 (0,71 - 1,1)	0,88 (0,67 - 0,97)	
Prozentuale Veränderung	-10,5 (4,6 - (-28,8))	-10,5 (9 - (-28,8))	-11,5 (-3,3 - (-33,2))	
Verlauf Aufnahme bis Tag 4				0,103
Ratio	0,78 (0,65 - 1)	0,81 (0,69 - 1,07)	0,63 (0,5 - 0,92)	
Prozentuale Veränderung	-22,0 (0,7 - (-34,8))	-18,5 (7,1 - (-31,4))	-36,8 (-7,5 - (-50,5))	

Tabelle 10. Werte löslichen ST2s bei Aufnahme und an Tag 4 sowie von Aufnahme bis Tag 2 und Tag 4: Gesamtstichprobe, Überlebende und Verstorbene

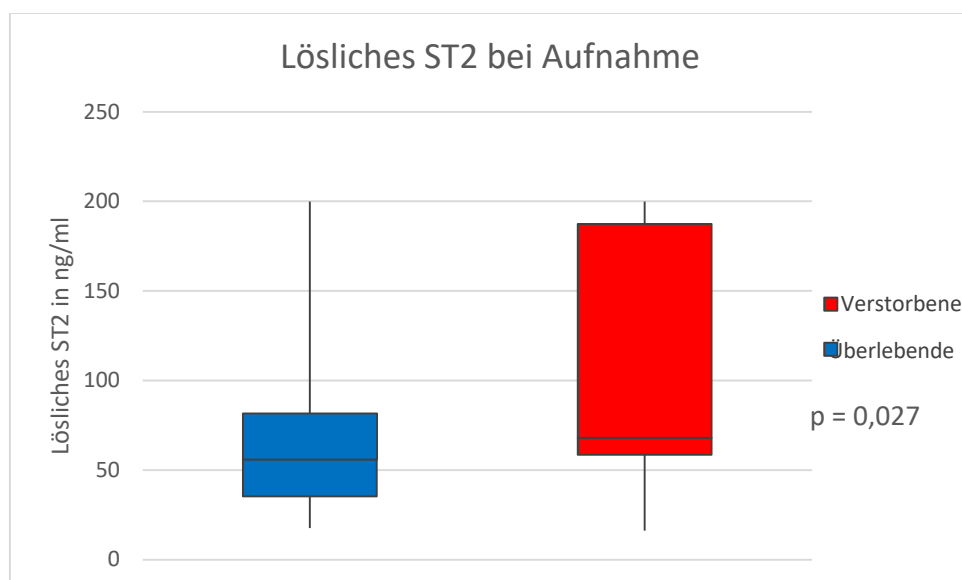


Abbildung 9. Boxplots sST2 bei Aufnahme: Überlebende und Verstorbene

Hinsichtlich der seriellen Werte zeigte lösliches ST2 von Überlebenden und Verstorbenen einen annähernd parallelen Verlauf, wie Abbildung 10 zeigt.

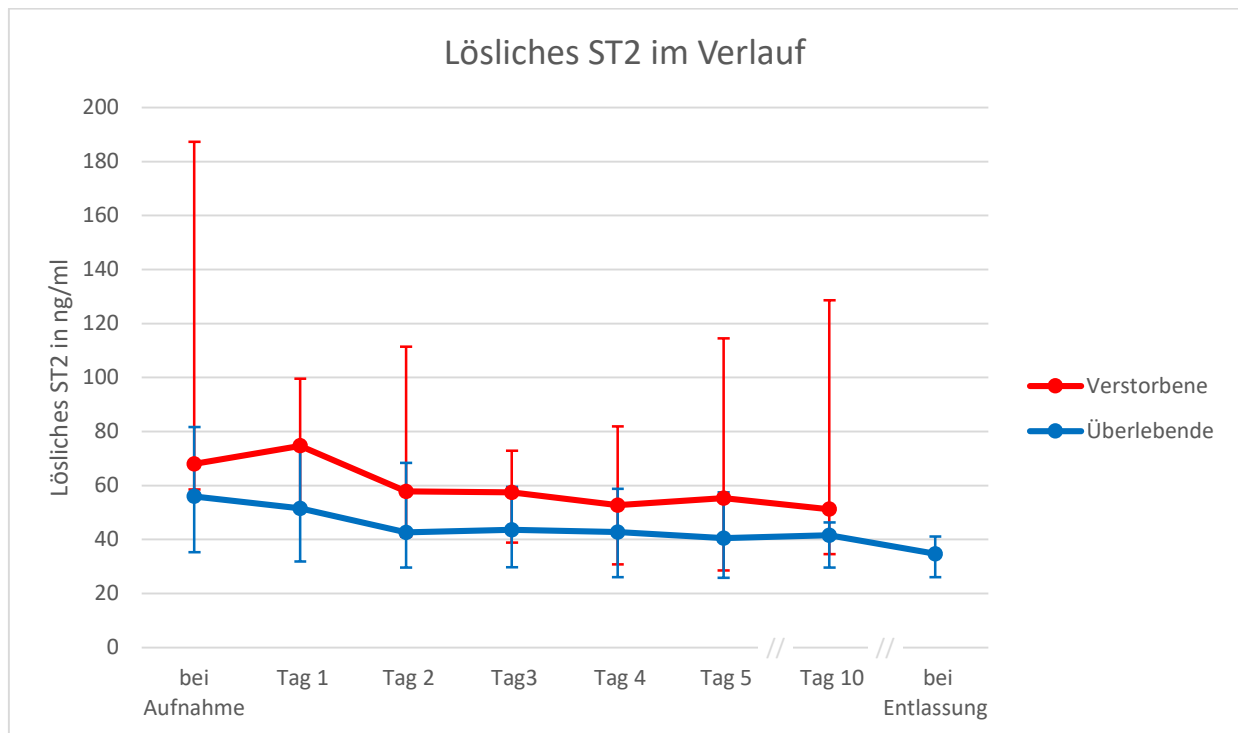


Abbildung 10. Medianes lösliches ST2 mit IQA im Verlauf: Überlebende und Verstorbene

4.4.2 BNP

Die BNP-Aufnahmewerte unterschieden sich statistisch signifikant zwischen Überlebenden und im Laufe eines Jahres Verstorbenen (323,2 (139,5 - 533,3) ng/l bzw. 768,3 (162,2 - 2105,4) ng/l, $p = 0,04$, siehe Abbildung 11). Der Wert an Tag 4 sowie die Verlaufswerte von Aufnahme zu den Tagen 2 und 4 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 11).

BNP	Gesamtstichprobe (n = 91)	Überlebende (n = 75)	Verstorbene (n = 16)	p-Wert
Bei Aufnahme (ng/l)	336,8 (142,2 - 779,1)	323,2 (139,5 - 533,3)	768,3 (162,2 - 2105,4)	0,04
An Tag 4 (ng/l)	311 (70,3 - 779)	272,4 (53,6 - 765,6)	599,6 (241,9 - 1017,4)	0,116
Verlauf Aufnahme bis Tag 2				0,67
Ratio	0,86 (0,53 - 1,37)	0,87 (0,55 - 1,40)	0,86 (0,37 - 1,09)	
Prozentuale Veränderung	-13,6 (36,9 - (-47))	-12,6 (40,4 - (-44,9))	-13,6 (8,5 - (-63,1))	

Verlauf Aufnahme bis Tag 4				0,638
Ratio	1 (0,5 - 1,6)	0,96 (0,50 - 1,78)	1,1 (0,45 - 1,27)	
Prozentuale	0,5	-3,6	10,2	
Veränderung	(57,9 - (-49,3))	(77,9 - (-49,8))	(27 - (-55))	

Tabelle 11. BNP-Werte bei Aufnahme und an Tag 4 sowie von Aufnahme bis Tag 2 und Tag 4: Gesamtstichprobe, Überlebende und Verstorbene

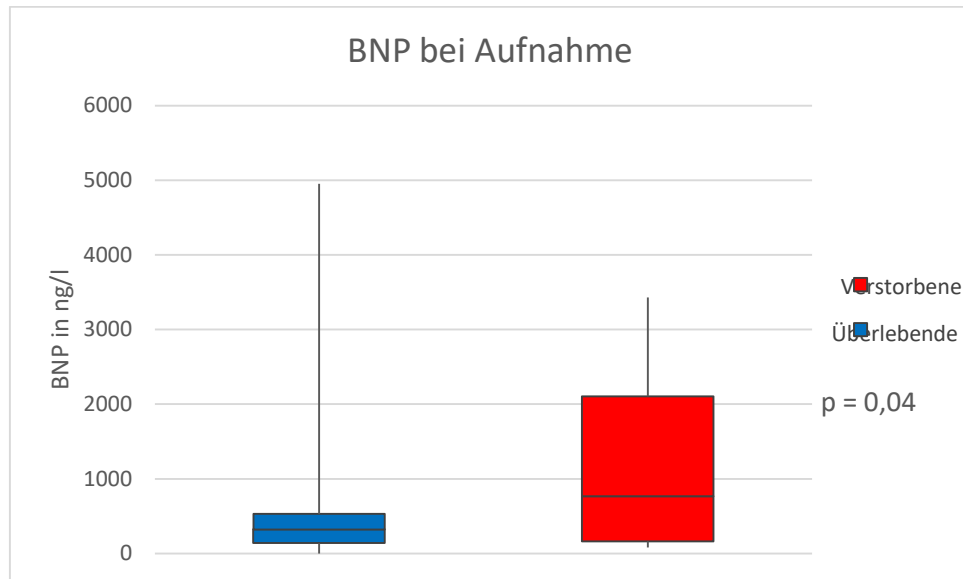


Abbildung 11. Boxplots BNP bei Aufnahme: Überlebende und Verstorbene

Die in Abbildung 12 dargestellten BNP-Werte Überlebender und Verstorbener wiesen einen annähernd parallelen Verlauf auf. Im Laufe der Behandlung zeigte sich eine leichte Konvergenz durch stärker fallende BNP-Werte der Verstorbenen nach Tag 3.

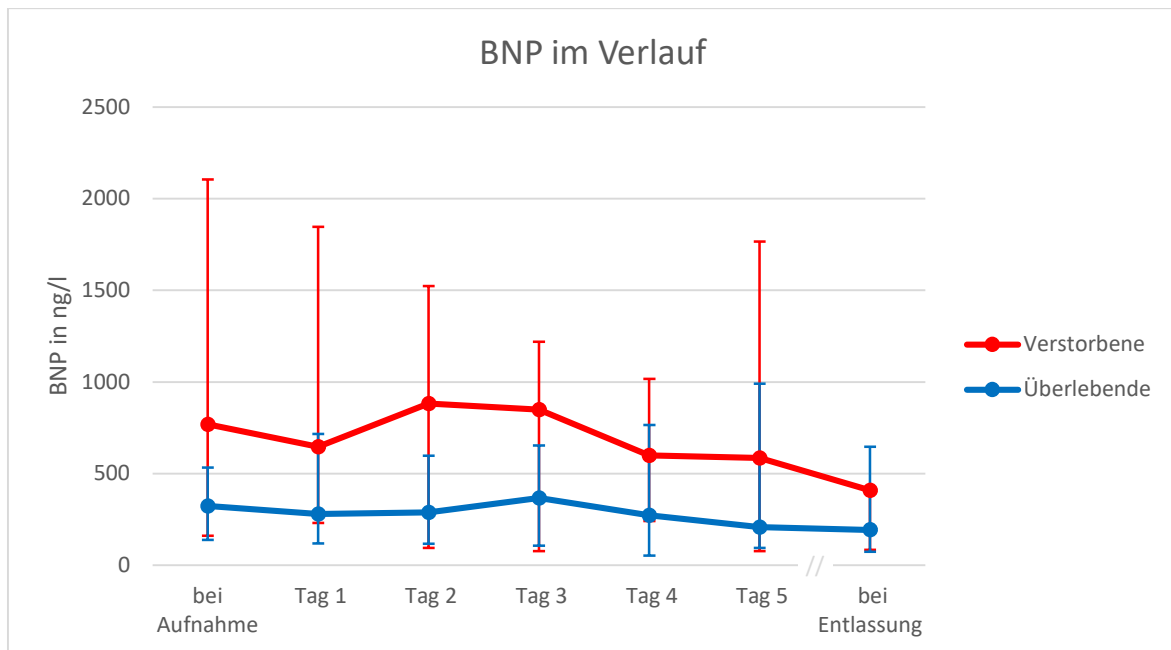


Abbildung 12. Medianes BNP mit IQA im Verlauf: Überlebende und Verstorbene

4.5 Prognostische Genauigkeit und ROC-Analyse

4.5.1 Messzeitpunkte im Vergleich

Die ROC-Analyse der Aufnahme- und Verlaufswerte von sST2 und BNP im Vergleich ergab niedrige bis moderate AUROCs für lösliches ST2 und niedrige AUROCs für BNP (siehe Tabelle 12). Die entsprechenden Werte wiesen moderate bis weite 95%- Konfidenzintervalle auf und die AUROCs unterschieden sich nicht statistisch signifikant von 0,5.

Biomarker	AUROC	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Lösliches ST2 (n = 59)			
Bei Aufnahme	0,66	0,47 - 0,84	0,099
An Tag 4	0,57	0,38 - 0,75	0,463
Bis Tag 2	0,63	0,47 - 0,78	0,158
Bis Tag 4	0,68	0,49 - 0,87	0,052
BNP (n = 62)			
Bei Aufnahme	0,64	0,45 - 0,83	0,126
An Tag 4	0,63	0,48 - 0,79	0,139
Bis Tag 2	0,63	0,48 - 0,79	0,139
Bis Tag 4	0,48	0,29 - 0,67	0,802

Tabelle 12. Ergebnisse der ROC-Analyse von sST2 und BNP bei Aufnahme und im Verlauf

4.5.2 Messung bei Aufnahme

Bei Analyse der Aufnahmewerte mit der vollständigen Fallzahl ergab sich für lösliches ST2 folgende ROC-Kurve (siehe Abbildung 13).

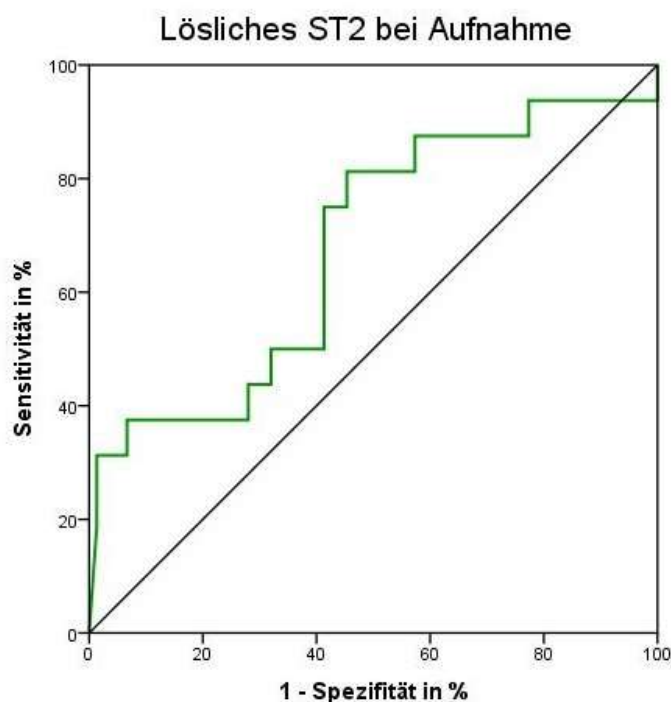


Abbildung 13. ROC-Kurve lösliches ST2 bei Aufnahme bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität. Das diagonale Segment ergibt sich aus einer Bindung.

Es ergaben sich moderate AUROCs für sST2, BNP und die MLHFQ-Summe (siehe Tabelle 13). Diese wiesen moderate Konfidenzintervalle auf und unterschieden sich jeweils statistisch signifikant von 0,5.

Prädiktor	AUROC	95%-KI	p-Wert	Cutpoint	Sens	Spez	PPV	NPV
sST2	0,68	0,52 - 0,83	0,027	57,9 ng/ml	81,3 %	54,7 %	27,7 %	93,2 %
BNP ^a	0,67	0,50 - 0,83	0,040	604,8 ng/l	62,5 %	79,7 %	40 %	90,8 %
MLHFQ ^a	0,68	0,53 - 0,83	0,030	67 Punkte	66,7 %	65,3 %	27,8 %	90,7 %

Tabelle 13. Ergebnisse der ROC-Analyse von sST2, BNP und der MLHFQ-Summe bei Aufnahme bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität. Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität, PPV: positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert, ^a: n = 90

Bei einem optimalen Cutpoint ergab sich für lösliches ST2 eine hohe Sensitivität und moderate Spezifität bei niedrigem positivem und hohem negativem prädiktivem Wert. Der optimale Cutpoint von BNP ergab eine moderate Sensitivität und hohe Spezifität bei moderatem positivem

und hohem negativem prädiktivem Wert. Für die MLHFQ-Summe konnten am optimalen Cutpoint eine moderate Sensitivität und Spezifität bei niedrigem positivem und hohem negativem prädiktivem Wert ermittelt werden.

4.6 Überlebenszeitanalyse

4.6.1 Kaplan-Meier-Analyse

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich eine mit dem Vorliegen des sST2-Aufnahmewertes über dem Cutpoint assoziierte statistisch signifikante Verkürzung der Überlebenszeit und Steigerung der 1-Jahres-Gesamtmortalität (siehe Abbildung 14). Patient*innen mit einem sST2 über 57,9 ng/ml wiesen eine Mortalität von 27,7 % auf, wohingegen jene mit einem Wert $\leq 57,9$ ng/ml in 6,8 % der Fälle im Laufe eines Jahres verstarben.

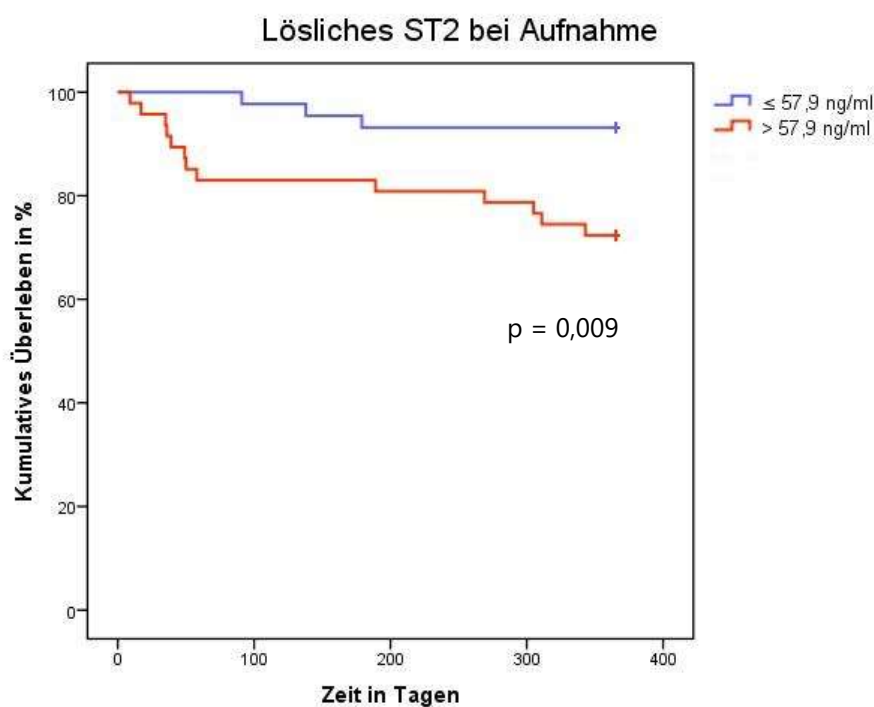


Abbildung 14. Kaplan-Meier-Kurven: Lösliches ST2 bei Aufnahme bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität mittels optimalem Cutpoint

In Abbildung 15 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den BNP-Aufnahmewert dargestellt, dessen Vorliegen über dem Cutpoint mit einer statistisch signifikanten Verkürzung der Überlebenszeit und Steigerung der 1-Jahres-Gesamtmortalität assoziiert war. Über dem Cutpoint von 604,8 ng/l ergab sich eine Mortalität von 40 %, während sie darunter 9,2 % betrug.

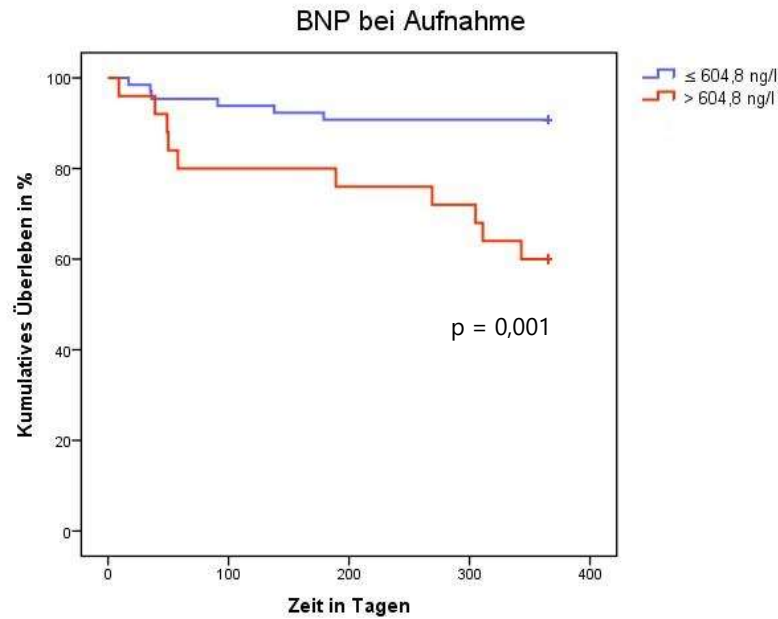


Abbildung 15. Kaplan-Meier-Kurven: BNP bei Aufnahme bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität mittels optimalem Cutpoint

Für die MLHFQ-Summe zeigte sich eine mit dem Vorliegen seiner Endsumme über dem Cutpoint assoziierte statistisch signifikante Verkürzung der Überlebenszeit und Steigerung der 1-Jahres-Gesamtmortalität (siehe Abbildung 16). Patient*innen mit einer MLHFQ-Summe von über 67 Punkten wiesen eine Mortalität von 27,8 % auf, wohingegen jene ≤ 67 Punkten in 9,3 % der Fälle im Laufe eines Jahres verstarben.

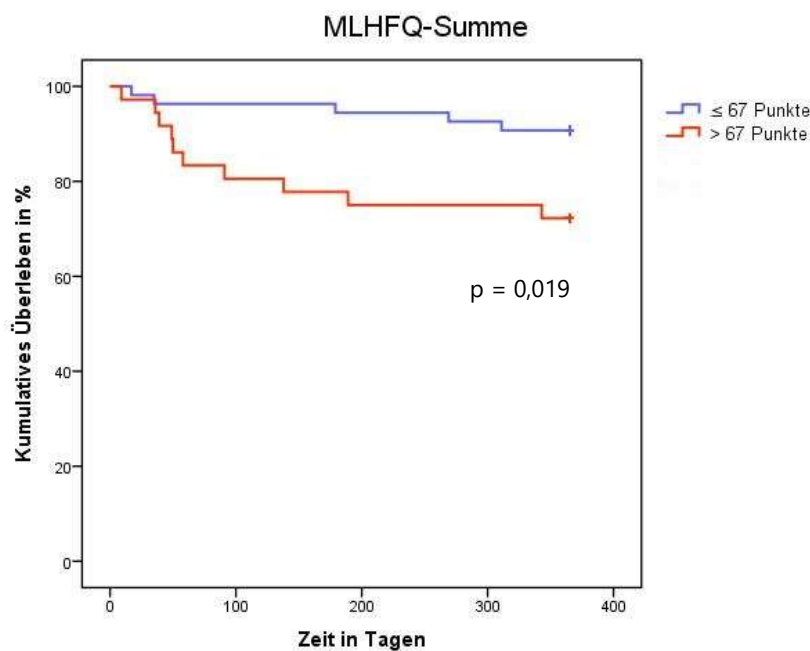


Abbildung 16. Kaplan-Meier-Kurven: Summe des MLHFQ bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität mittels optimalem Cutpoint

In der kombinierten Kaplan-Meier-Analyse von sST2 und BNP, jeweils bei Aufnahme, zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation beider Biomarker mit einer Verkürzung der Überlebenszeit und Steigerung der 1-Jahres-Gesamtmortalität (siehe Abbildung 17). Lagen beide Variablen unter ihren jeweiligen Cutpoints betrug die Mortalität 7,3 %; bei Vorliegen mindestens eines Parameters darüber stieg sie auf 26,5 %.

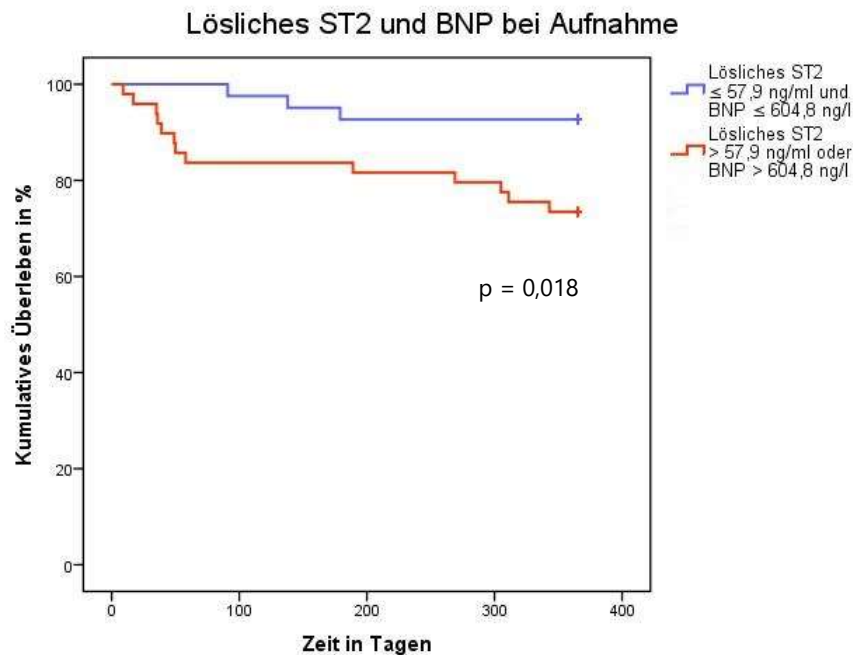


Abbildung 17. Kombinierte Kaplan-Meier-Kurven: Lösliches ST2 und BNP, jeweils bei Aufnahme, bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität mittels optimaler Cutpoints

Abbildung 18 zeigt die kombinierte Kaplan-Meier-Kurve für sST2 und die Summe des MLHFQ, in der sich eine statistisch signifikante Assoziation der Parameter mit einer Verkürzung der Überlebenszeit und Steigerung der 1-Jahres-Gesamtmortalität ergab. Lagen beide Variablen unter ihren jeweiligen Cutpoints, betrug die Mortalität 3,2 %; bei Vorliegen mindestens eines Parameters darüber stieg sie auf 23,7 %.

Die stärkste Auftrennung der Kurven erfolgte dabei in sämtlichen Kaplan-Meier-Analysen in ihrem ersten Viertel. Dies war durch den dort entsprechend stärksten Abfall der Kurve bedingt, die Patient*innen mit Werten über dem entsprechenden Cutpoint darstellt.

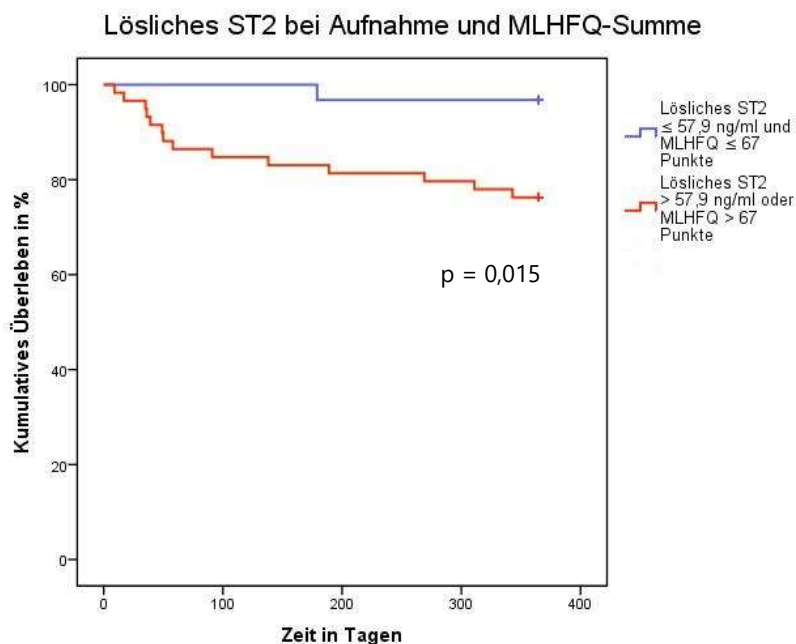


Abbildung 18. Kombinierte Kaplan-Meier-Kurven: Lösliches ST2 bei Aufnahme und Summe des MLHFQ bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität mittels optimaler Cutpoints

4.6.2 Cox-Regressionsanalyse

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse des sST2-Aufnahmewertes bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität zeigte sich eine Hazard Ratio von 1,015 (95%-KI: 1,006 - 1,023) je ng/ml sST2 Anstieg, $p = 0,001$.

In der multivariablen Analyse ergaben sich lösliches ST2 und Kreatinin als statistisch signifikante Prädiktoren der 1-Jahres-Gesamtmortalität, wohingegen das Alter, Geschlecht und der systolische arterielle Blutdruck bei Aufnahme keinen statistisch signifikanten Einfluss zeigten (siehe Tabelle 14).

Variable	HR je Einheit Anstieg	95%-KI	p-Wert
Lösliches ST2 (ng/ml)	1,01	1,002 - 1,022	0,016
Kreatinin (mg/dl)	2,33	1,100 - 4,951	0,027
Alter (Jahre)	1,04	0,982 - 1,104	0,178
Geschlecht (Referenzkategorie männlich)	0,54	0,153 - 1,867	0,326
Systolischer arterieller Blutdruck (mmHg)	0,99	0,965 - 1,008	0,228

Tabelle 14. Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression. HR: Hazard Ratio, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

In der sich anschließenden multivariablen Analyse mit BNP zeigte sich Kreatinin als statistisch signifikanter Prädiktor der Mortalität, wohingegen sich für sST2, BNP, Alter und Geschlecht bei Aufnahme keine statistische Signifikanz ergab (siehe Tabelle 15).

Variable	HR je Einheit Anstieg	95-%-KI	p-Wert
Lösliches ST2 (ng/ml)	1,01	0,998 - 1,023	0,086
BNP (ng/l)	1,00	0,999 - 1,001	0,880
Kreatinin (mg/dl)	2,18	1,061 - 4,468	0,034
Alter (Jahre)	1,04	0,982 - 1,106	0,176
Geschlecht (Referenzkategorie männlich)	0,46	0,131 - 1,598	0,221

Tabelle 15. Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression. HR: Hazard Ratio, 95-%-KI: 95-%-Konfidenzintervall

5 Diskussion

5.1 Zentrale Erkenntnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden sST2- und BNP-Werte sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Notaufnahme-Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz bei ihrer Aufnahme sowie im stationären Verlauf mit dem Ziel bestimmt, ihre prognostische Wertigkeit bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität zu ermitteln. Zwischen Überlebenden und Verstorbenen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede der sST2- und BNP-Werte sowie der MLHQ-Summe bei Aufnahme. Für die entsprechenden Verlaufswerte fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der ROC-Analyse zeigten sich für diese Parameter bei Aufnahme moderate AUROCs, die sich jeweils statistisch signifikant von einer Zufallsvorhersage unterschieden. In der multivariablen Cox-Regression ergaben sich lösliches ST2 und Kreatinin als statistisch signifikante Prädiktoren der 1-Jahres-Gesamtmortalität. Die Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei akuter Herzinsuffizienz waren insgesamt moderat bis sehr schwer.

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1 Studiendesign

Das Studiendesign einer Post-hoc-Analyse aus zuvor gewonnenen Proben und Daten der BIRTH-Studie schränkt die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ein. Zwar wurde die BIRTH-Studie ursprünglich ebenfalls mit dem Ziel einer Analyse serieller Blutentnahmen eines Biomarkers durchgeführt, dabei sollte jedoch BNP im Zusammenhang mit klinischen Beschwerden und Befunden der akuten Herzinsuffizienz im Verlauf einer stationären Behandlung evaluiert werden. Dementsprechend richten sich Studiendesign sowie primärer Endpunkt ebenfalls an ursprünglichen Hypothesen und Fragestellungen aus. Dieses Vorgehen ist auch bei anderen Studien zu löslichem ST2 verbreitet,^{71,79–85,88,90,91,113} birgt aber ohne Adjustierung das Risiko falsch-positiver Studienergebnisse,¹¹⁴ weshalb die vorliegende Studie eher hin- statt beweisenden Charakters ist. Trotzdem ist das primäre Studiendesign der BIRTH-Studie im Vergleich mit anderen Post-hoc-Analysen bezüglich der Datenerhebung mit der vorliegenden Analyse vergleichsweise kongruent und daher gut geeignet für die untersuchte Fragestellung. Generell muss bei der Bewertung der prognostischen Wertigkeit löslichen ST2s die häufig begrenzte Aussagekraft der vorliegenden Evidenz beachtet werden: So finden sich unter den 18 Studien, die sich maßgeblich mit dem Thema beschäftigt haben, elf Post-hoc-Analysen prospektiver

Studien^{71,79–84,88,90,91,113} (inkl. wahrscheinlich drei weiterer^{85,87,115}), eine am ehesten retrospektive Studie⁸⁹ und drei Subanalysen randomisierter kontrollierter Studien (RCTs).^{116–118} Abgesehen davon ist das Studiendesign häufig nicht eindeutig beschrieben, sondern allenfalls aus Aspekten der Methodik zu vermuten. Darüber hinaus basieren viele der Publikationen auf ähnlichen oder identischen Stichproben, teilweise ohne genaue Deklaration derselben.^{71,79–85,90,91}

Die wenig restriktiven Ausschlusskriterien sprechen für die externe Validität der Studie. Lediglich der Ausschluss von Patient*innen mit STEMI (5,3 bis 11 % aller AHFS^{17,19,21}) – und die mit ihm einhergehende und für einen schweren Verlauf bekannte ischämische Risikokonstellation – sowie von Patient*innen mit mittelgradiger Anämie (< 10 g/dl) dürften zur Mortalität am unteren Rand des in Studien ermittelten Intervalls beigetragen haben.⁵⁰ Weiterhin sind prinzipiell Fehleinschlüsse durch die nicht zusätzliche Validierung über die klinisch-ärztliche Diagnosestellung hinaus und daraus folgenden Fehldiagnosen denkbar.

Die in der vorliegenden Kohorte verwendete Teichholz-Formel zur Bestimmung der Ejektionsfraktion wird von den aktuellen Leitlinien aufgrund ihrer Ungenauigkeit nicht mehr empfohlen.⁹² Dadurch können die Werte der Ejektionsfraktion in der vorliegenden Studie in eine unbekannte Richtung verzerrt sein, wovon die zentralen Ergebnisse der Studie jedoch unberührt bleiben.

5.2.2 Endpunkte

Der Endpunkt der 1-Jahres-Gesamtmortalität stellt einen sinnvollen, patient*innenrelevanten Endpunkt dar. Das Follow-up hinsichtlich des Überlebensstatus mithilfe des krankenhausinternen Computersystems und der Abfrage im Melderegister des Landes Berlin bedingt ein Nichterfassen außerhalb von Berlin verstorbener sowie verzogener Patient*innen (Lost to Follow-up: sechs). In Kombination mit zwei Patient*innen, für die bei Aufnahme keine Blutentnahme erfolgte, waren von 99 eingeschlossenen Patient*innen nur 91 der statistischen Analyse zugänglich, wodurch die Ergebnisse in unbekannte Richtung verzerrt sein könnten. Dies entspricht jedoch einem vergleichsweise geringen Lost to Follow-up.

5.2.3 Laborchemische Biomarkeranalyse

Die laborchemischen Analysen sind gut geeignet für die untersuchten Fragestellungen. Der verwendete sST2-Assay sowie die beiden weiteren verfügbaren sST2-Assays (MBL und R&D Systems) zeigen erhebliche Unterschiede in den gemessenen Konzentrationen löslichen ST2s, sodass die Ergebnisse und Studien, die diese verwenden, nicht sinnvoll miteinander zu vergleichen sind.¹⁰¹

Die nachträgliche Messung konservierter Proben bringt jedoch das Problem der Stabilität der zu messenden sST2-Konzentrationen mit sich. Obwohl im Rahmen der bereits diskutierten Studien^{71,79–84,88,90,91,113} aus dem Post-hoc-Design von einem größeren zeitlichen Abstand zwischen Blutentnahme und sST2-Analyse auszugehen ist, ist dieser so gut wie nie direkt angegeben und daher unklar. Dabei ist eine Stabilität löslicher ST2-Werte bei -80 °C nur für einen Zeitraum von 18 Monaten messtechnisch explizit bestätigt; er wird jedoch auf der Basis dieser Ergebnisse als über Jahre hinweg konstant angenommen.⁹⁶

Bei der Messung löslichen ST2s wurden bei vier Fällen bei Aufnahme und drei anderen Fällen an Tag 4 Werte über 200 ng/ml gemessen, die durch geeignete Verdünnung in einem zweiten Messgang exakt hätten bestimmt werden können. Diese Analyse erfolgte nicht, sodass zu diesen sieben Zeitpunkten ein nicht exakter Wert von > 200 ng/ml als 200 ng/ml in die statistische Analyse einging.

5.2.4 Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Verwendet wurden die empfohlenen, meistverwendeten Instrumente,^{105,106,110} die eine kurze, aber vergleichsweise umfassende Analyse erlauben.^{103,109}

Die entsprechenden, vorliegenden Daten zu Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz, an denen das krankheitsspezifische Instrument, der MLHFQ validiert wurde,^{109,110} lassen sich schon deshalb nicht miteinander vergleichen, da es sich bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz nach aktuellem Wissensstand um separate klinische Entitäten handelt.^{6,8} Dementsprechend liegt auch eine Validierung hinsichtlich der metrischen Eigenschaften dieses und auch anderer Instrumente für die akute Herzinsuffizienz nicht vor.¹¹⁹ Zwar ist aufgrund der Kongruenz der Beschwerden und Befunde der chronischen und akuten Herzinsuffizienz eine Übertragbarkeit des MLHFQ zumindest zu vermuten, jedoch stellt sich für die Bewertung der Ergebnisse besonders die Frage nach dem beurteilten Zeitfenster. Im vorliegenden Fall wurden die Patient*innen gemäß der Konzeption der verwendeten Instrumente gebeten, ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität innerhalb der letzten vier Wochen (SF-36) bzw. des letzten Monats (MLHFQ) zu beurteilen. Dabei stellt sich gemäß der Definition der akuten Herzinsuffizienz die Frage, inwiefern ein Zeitraum von vier Wochen ein akutes Geschehen valide abbildet beziehungsweise welcher Zeitraum dafür generell geeignet wäre. Wie unterschiedliche Einschränkungsggrade der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei starken Schwankungen durch z.B. eine plötzliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes durch eine akute Herzinsuffizienz von Patient*innen gewichtet und anschließend im Fragebogen bewertet werden, unterliegt sicher großen interindividuellen Unterschieden. Es ist jedoch anzunehmen, dass viele Patient*innen das für sie im Vordergrund

stehende Befinden beurteilen, das wahrscheinlich den zeitlich am kürzest zurückliegenden und schwersten Einschränkungen und somit dem Zeitpunkt des Aufsuchens der Notaufnahme entspräche.

Bezüglich der Korrelationsanalyse stellt sich insbesondere die Frage nach der internen Validität. Die Ergebnisse sind am ehesten durch eine gemeinsame Ursache – die Krankheitsschwere – begründet, weshalb diese in keinem Falle im Sinne einer Kausalität zu interpretieren sind.

5.2.5 Statistische Methoden

Bezüglich der statistischen Methoden wurden die jeweils etablierten Untersuchungen für die zu falsifizierenden Nullhypothesen verwendet. Die entsprechenden Voraussetzungen wurden beachtet und gegebenenfalls gesondert diskutiert.

Generell stellt die vorliegende Fallzahl die Überlebenszeitanalyse vor das Problem der Variablenauswahl: So besteht bei einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse der vorliegenden Fall-/Ereigniszahl die deutliche Gefahr der Überkorrektur des Modells,¹²⁰ während jene ohne Adjustierung durch majore Risikofaktoren (z.B. Alter, Geschlecht, BMI, Nierenfunktion⁴³) die Gefahr einer Konfundierung trägt. Die durchgeführte Auswahl entspricht einem Kompromiss zwischen beiden und berücksichtigt lediglich den BMI nicht, der sich in den AHFS-Registerstudien nicht als unabhängiger Risikofaktor für die 1-Jahres-Gesamtmortalität zeigte.^{21,27,50}

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Symptome und Befunde bei Aufnahme und im Verlauf

Die Patient*innen wiesen typische Symptome und Befunde der akuten Herzinsuffizienz bei Aufnahme und im Verlauf der stationären Behandlung auf, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen im Laufe eines Jahres Verstorbenen und Überlebenden.

Alle Patient*innen wiesen bei Aufnahme entsprechend den Einschlusskriterien und Ergebnissen der Registerstudien^{15,20,24,25} eine Belastungs- oder Ruhedyspnoe auf. Obwohl die Einschlusskriterien eine NYHA-Klasse III oder IV erforderten, wurden zwei Patient*innen als NYHA II klassifiziert. Inwiefern es sich hierbei um einen Verstoß gegen die Einschlusskriterien oder eine Veränderung der Dyspnoe im Verlauf des Studieneinschlusses, bzw. eine Unstimmigkeit der Klassifikation handelt, ist nicht mehr nachvollziehbar. Im Verlauf der stationären Behandlung konnte bei einem Großteil der Patient*innen eine Besserung der Dyspnoe erreicht werden, obwohl viele Patient*innen auch nach Entlassung noch über eine residuelle Belastungsdyspnoe klagten, was für eine residuelle chronische Herzinsuffizienz spricht.

Die Häufigkeit der weiteren erhobenen Beschwerden und Befunde war gering- bis mittelgradig höher als in den Registern^{11,15,18–20,22,24–26,50} und nahm wie zu erwarten im Laufe der stationären Behandlung ab (siehe Abbildung 6), wenngleich nicht alle Patient*innen, ebenfalls in Analogie zu den Registerstudien,^{11,49} bei Entlassung vollständig symptomfrei waren. Einzig die reduzierte Leistungsfähigkeit, die von allen Patient*innen angegeben wurde, zeigte sich deutlich höher als in den vorherigen Untersuchungen,^{11,25} ohne dabei eine relevante Reduktion im Verlauf zu erfahren. Weder der AHFS-Score noch die einzelnen Beschwerden und Befunde zeigten statistisch signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Beim AHFS-Score mag dies an seiner vergleichsweise groben Skalierung und den daher naturgemäß schwer zu erhebenden Unterschieden liegen. Bei den geringen bis moderaten Unterschieden der Symptome und Befunde beruht dies entweder darauf, dass sich diese bei Aufnahme tatsächlich nicht zwischen im Verlauf eines Jahres Verstorbenen und Überlebenden unterscheiden (und somit als prognostische Marker ungeeignet wären) oder dass die Fallzahl nicht ausreichte, um einen prognostisch relevanten, existierenden Unterschied zu detektieren. Hierfür spricht der Umstand, dass andere Untersuchungen das Vorliegen einer zentralen oder peripheren Stauung als einen unabhängigen Risikofaktor der 1-Jahres-Mortalität identifiziert haben.²⁷ Obwohl die wichtigsten Symptome und Befunde der kardiopulmonalen Stauung in der vorliegenden Studie erfasst wurden, muss das Fehlen eines statistisch signifikanten Unterschiedes ihrer Einzelkomponenten nicht dagegen sprechen, dass die Stauung zusammengefasst einen unabhängigen prognostischen Risikofaktor darstellt.

5.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

5.3.2.1 SF-36

Im SF-36, dem generischen Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zeigten sich mittlere bis niedrige Werte und moderate bis starke Reduktionen in allen Dimensionen gesundheitsbezogener Lebensqualität gegenüber der Normstichprobe. Aufgrund der unterschiedlichen Lagemaße ist ein statistischer Vergleich mittels Lagemaßvergleich nicht sinnvoll. Die Ergebnisse sind indes in Übereinstimmung mit der Studie von 1997 von Blyth et al. zu sehen, wobei sich diese Untersuchung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von 84 Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz wegen großer Ähnlichkeiten der Methodik und Stichprobencharakteristika sehr gut für den Vergleich eignet.⁶⁹ Die Autor*innen fanden dabei mittlere bis niedrige arithmetische Mittel aller Dimensionen des SF-36 und im graphischen Vergleich zur australischen Normstichprobe über 65 Jahre leichte bis starke Dimensionsreduktionen der AHFS-Patient*innen. In den zu vergleichenden Studien wurden

unterschiedliche Lagemaße verwendet. Daher lassen sich die beiden Kohorten statt mittels exakter numerischer Werte eher ungefähr (anhand des Ausmaßes der Reduktionen der einzelnen Dimensionen sowie der Werte der Dimensionen) miteinander vergleichen. Allgemein zeigt sich dabei ein stark übereinstimmendes Muster der beiden Kohorten, wobei die Dimensionswerte des SF-36 in der BIRTH-Kohorte noch niedriger ausfielen. Dies entspräche einer insgesamt schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität der BIRTH-Patient*innen.

Dabei muss beachtet werden, dass die vorliegende Studie eine Gesamtnormstichprobe,¹⁰⁸ die Studie von Blyth et al. dagegen eine Normstichprobe der über 65-Jährigen verwendete,⁶⁹ wobei sich die altersadjustierten Dimensionswerte zwischen beiden Normstichproben stark ähneln.^{69,108} In der vorliegenden Kohorte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der durch den SF-36 erhobenen generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Aufnahme zwischen im Laufe eines Jahres Verstorbenen und Überlebenden. Auch die Unterschiede der Lage- und Streuungsmaße waren gering bis sehr gering, sodass auf der Basis dieser Daten nicht von relevanten Unterschieden der Dimensionen und Summenscores des SF-36 zwischen Überlebenden und Verstorbenen auszugehen ist. Dies könnte darin begründet liegen, dass insbesondere die generische Lebensqualität multiplen, AHFS-unspezifischen Einflüssen (z.B. vorliegenden Komorbiditäten mit niedriger 1-Jahres-Mortalität) unterliegt und daher ein zu allgemeines Assessment des Zustands der Patient*innen bei Aufnahme darstellt.

5.3.2.2 MLHFQ

Im Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), dem krankheitsspezifischen Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zeigten sich moderate negative Einflüsse der Beschwerden einer Herzinsuffizienz auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von AHFS-Patient*innen. Da es sich um die erste Studie handelt, die die krankheitsspezifische Lebensqualität mittels dieses Instruments bei akuter Herzinsuffizienz untersuchte, liegen keine Daten anderer Stichproben zum Vergleich vor.

Patient*innen, die im Laufe eines Jahres verstorben waren, gaben in der vorliegenden Studie statistisch signifikant größere Einschränkungen ihrer Lebensqualität gegenüber Überlebenden an. Warum die krankheitsspezifische Lebensqualität bei Aufnahme dabei im Gegensatz zur generischen Lebensqualität Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen zeigt, ist unklar. Mögliche Ursachen liegen in der unterschiedlichen Testkonzeption und der Beschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im MLHFQ auf Krankheitsspezifika und dadurch verbessertem Abbilden AHFS-bezogener Ereignisse bei Aufnahme.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sehr wenige Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei akuter Herzinsuffizienz vorliegen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind im Sinne einer Pilot-Studie einzuordnen, besonders als Bestätigung der Durchführbarkeit und erster Ergebnisse zur untersuchten Fragestellung. Demnach sind die Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei akuter Herzinsuffizienz insgesamt moderat bis sehr schwer und eine niedrige krankheitsspezifische Lebensqualität bei Aufnahme ist ein potentieller Risikofaktor für einen schweren Verlauf.

5.3.2.3 Korrelation von Lebensqualität und sST2

Es zeigten sich schwache Zusammenhänge zwischen zwei Dimensionen des SF-36 sowie eine moderate Korrelation zwischen der Summe des MLHFQ und löslichem ST2. Wahrscheinlich lassen sich diese Zusammenhänge dabei am ehesten auf eine gemeinsame Ursache – die stärkere Krankheitsschwere – der akuten Episode zurückführen. Die Untersuchung der Korrelationen entspricht einer explorativen Analyse, Daten zum Vergleich liegen bisher nicht vor.

5.3.3 Lösliches ST2

5.3.3.1 Messung bei Aufnahme

Die mediane Konzentration löslichen ST2s zeigte sich in der untersuchten Kohorte bei Aufnahme mit 58,6 (36,8 - 84,6) ng/ml erhöht. Von den Studien, die sich mit der prognostischen Wertigkeit löslichen ST2s bei Aufnahme beschäftigen, verwendeten sechs Studien, die sich aufgrund des Studiendesigns, der Stichprobencharakteristika und der Endpunkte prinzipiell für den Vergleich mit der vorliegenden Studie eignen, den „Presage“-Assay der Firma Critical Diagnostics (siehe Tabelle 16).^{71,83,89-91}

Autor*innen	BIRTH-Kohorte	Pascual-Figal et al. ⁸³	Manzano-Fernández et al. ⁹⁰	Breidhardt et al. ⁹¹
Jahr	2020	2011	2012	2013
Ort	Berlin	Murcia	Murcia	Basel
Fallzahl	91	107	72	207
Follow-up	365 Tage	Median 739 Tage (460 - 903)	Median 744 Tage (592 - 942)	Median 368 Tage (1 - 1333)
Mortalität	18 %	27,1 %	23,6 %	33 %
Blutentnahmezeitpunkte	Bei Aufnahme	Bei Aufnahme	Bei Aufnahme, an Tag 4	Bei Aufnahme, nach 48 Stunden
Alter (Jahre)	74 (± 10)	72 ± 13	69 ± 13	80 (74 - 85)
Lösliches ST2 bei Aufnahme (ng/ml)	58,6 (36,8 - 84,6)	63 (40,3 - 106,3)	62 (38 - 105)	78 (46 - 121)
Cutpoint (ng/ml)	Bei Aufnahme: > 57,9 (aus ROC-Analyse)	Bei Aufnahme: > 65 (aus ROC-Analyse)	Bei Aufnahme: > 76 (aus ROC-Analyse)	Bei Aufnahme: n.v.
			An Tag 4: > 46 (aus ROC-Analyse)	Nach 48 Stunden: n.v.
			Verlaufswert: n.v. (n.s.s.)	Verlaufswert: Tertilen oder ≥ 25 % (willkürlich festgelegt)

Lassus et al. ⁷¹ (MOCA-Studie)	Llibre et al. ⁸⁹	Pascual-Figal et al. ⁸⁵
2013	2016	2019
Europa, USA, Japan, Tunesien	Barcelona	Murcia
sST2: 728	182	316
„Ein Jahr“	„Bis zu ein Jahr nach Entlassung“	„Ein Jahr“
32,9 %	12,6 %	16,5%
Bei Aufnahme	„Bei Aufnahme“, „bei Entlassung“	Bei Aufnahme
75 (65 - 81)	69 ± 13	72 ± 12
76 (44 - 121)	59,1 (37,1 - 92,2)	45,93 (33,56 - 69,75) bzw. 58,13 ± 38,83
Bei Aufnahme: n.v.	„Bei Aufnahme“: 59,1 (Median)	Bei Aufnahme: > 35 („etablierter prognostischer Grenzwert“)
	„Bei Entlassung“: 36,6 (Median)	

Tabelle 16. Charakteristika der sST2-Vergleichsstudien mit dem „Presage“-Assay. n.v.: nicht verwendet, n.s.s.: nicht statistisch signifikant

Zwei Studien von Pascual-Figal et al.⁸³ und Manzano-Fernández et al.⁹⁰, die vermutlich auf derselben Stichprobe beruhen, untersuchten dabei die prognostische Wertigkeit löslichen ST2s hinsichtlich der 2-Jahres-Gesamtmortalität; die entsprechenden Daten sind jedoch in die gepoolte MOCA-Studie mit der 1-Jahres-Gesamtmortalität als Endpunkt eingegangen.⁷¹ Die ermittelte

sST2-Konzentration in der vorliegenden Studie zeigte sich nahezu identisch mit der in der Studie von Llibre et al. ermittelten Konzentration, wobei die entsprechenden 1-Jahres-Mortalitäten ebenfalls in einem ähnlichen Bereich liegen.⁸⁹ Derartige Ähnlichkeiten bestehen auch im Vergleich mit der zweiten Studie von Pascual-Figal.⁸⁵ Dagegen lagen die sST2-Konzentrationen in den Studien mit höherer Mortalität ebenfalls in einem höheren, ähnlichen Bereich.^{71,91} Dies ist mit der statistischen Abhängigkeit der Mortalität von steigender sST2-Konzentrationen (im Sinne eines Prädiktors) bei Aufnahme gut vereinbar. Doch entsprechend den bekannten unabhängigen Prädiktoren der 1-Jahres-Gesamtmortalität bei AHFS^{21,27,50} kommen weitere Ursachen als Erklärung der Mortalitätsdifferenz in Betracht: So erfolgte in der Studie von Llibre et al. ein Follow-up von „bis zu einem Jahr“⁸⁹ (im Gegensatz zu einem Follow-up von im Median oder exakt einem Jahr), wobei bei kürzerer Nachbeobachtungszeit entsprechend weniger Todesfälle auftreten. Darüber hinaus liegt der Anteil an DNAHF und jüngeren Patient*innen höher als in der vorliegenden Kohorte, was über den (im Vergleich mit den anderen beiden Studien) „niedrigen“ sST2-Wert hinaus mit der sehr niedrigen Mortalität der Studie von Llibre et al. vereinbar ist.⁸⁹ Ähnliches gilt für die zweite Studie von Pascual-Figal et al., in der die erhobenen (insbesondere anamnestischen) Variablen bis auf den etwas niedrigeren systolischen arteriellen Blutdruck zu der im Vergleich mit der vorliegenden Kohorte niedrigeren Mortalität passen.⁸⁵ In gleicher Weise sprechen das höhere Alter, die geringere EF und der niedrigere systolische arterielle Blutdruck in der Studie von Breidhardt et al. für die höhere Mortalität, dem nur der ebenfalls höhere Anteil an DNAHF gegenübersteht.⁹¹ Ein niedrigerer systolischer arterieller Blutdruck als in der vorliegenden Kohorte zeigte sich ebenfalls in der MOCA-Studie.⁷¹

Dabei erfolgte in der zu zwei Dritteln aus Männern bestehenden Kohorte von Llibre et al. (n = 182) zwar die direkte Bestimmung von sST2 (keine Nachbestimmung aus gefrorenen Blutproben), dafür handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign mit der statistischen Analyse „routinemäßig“ abgenommener sST2-Werte, was das hohe Risiko einer systematischen Verzerrung der Studieneinschlüsse (Selektionsbias) mit sich bringt.⁸⁹ Darüber hinaus besteht eine große Variabilität der Blutentnahmezeitpunkte (z.B. medianer Zeitpunkt des Wertes „bei Aufnahme“: 2 (IQA: 1 - 4) Tage nach Aufnahme), was ebenfalls zu einer Verringerung der internen Validität der Studie beiträgt.⁸⁹ Demgegenüber handelt es sich bei der zweiten Studie von Pascual-Figal et al.⁸⁵ und Breidhardt et al. (n = 207) am ehesten um Post-hoc-Analysen eingefrorener, asservierter Blutproben, wobei in der Studie von Breidhardt et al. die große Spannweite des Follow-ups (1 - 1333 Tage; Median: 368 Tage) einer weniger validen Abbildung der 1-Jahres-Mortalität als in der vorliegenden Studie entspricht.⁹¹ Dementsprechend schwierig zu beurteilen ist die MOCA-Studie (n = 728 für sST2), die mehrere, auch bisher unveröffentlichte

Kohorten (jedoch ohne die Studien von Breidthardt et al.⁹¹ und Llibre et al.⁸⁹) enthält, weshalb insgesamt eine große Heterogenität und verschiedene methodische Mängel der einzelnen Studien denkbar sind.⁷¹

Des Weiteren zeigten sich in der vorliegenden Kohorte statistisch signifikante Unterschiede der sST2-Werte bei Aufnahme zwischen Überlebenden und Verstorbenen (siehe Abbildung 9), was ebenfalls für den sST2-Aufnahmewert als Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität spricht. Während in der Studie von Llibre et al. sowie in der MOCA-Studie keine entsprechende Analyse aufgeführt wurde,^{71,89} konnten in den Kohorten von Breidthardt et al.⁹¹ und Pascual-Figal et al.⁸⁵ ebenfalls ein solcher statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Die Unterschiede der medianen Werte liegen bei circa 10 ng/ml in der vorliegenden Kohorte, 20 ng/ml in der Kohorte von Pascual-Figal et al.⁸⁵ und 40 ng/ml in der Kohorte von Breidthardt et al.⁹¹, wobei die Interquartilabstände zwischen Überlebenden und Verstorbenen jeweils moderate Überschneidungen aufweisen (siehe Abbildung 9). Eine eindeutige Prognosestellung allein aufgrund des sST2-Aufnahmewertes erscheint daher auf Basis dieser Daten nicht möglich. Insgesamt zeigen sich die vorliegenden Daten damit konsistent zu früheren Studien,^{71,89,91} die lösliches ST2 bei Aufnahme mithilfe des „Presage“-Assays als potentiellen Prädiktor der 1-Jahres-Gesamtmortalität ermittelten.

5.3.3.2 Messung im Verlauf

Die in der BIRTH-Studie im Verlauf der stationären Behandlung erhobenen sST2-Werte fielen in der Gesamtstichprobe bis auf circa die Hälfte des Aufnahmewertes kontinuierlich ab (siehe Abbildung 8). Dabei ist der Verlauf nicht unbedingt als prototypischer Verlauf jede*r individuellen Patient*in aufzufassen, sondern stellt eine Mittelung der zu diesem Zeitpunkt der Analyse zur Verfügung stehenden sST2-Werte dar (vgl. Abbildung 1⁸⁹). Daraus folgt, dass individuelle Verläufe von der Darstellung abweichen können. Darüber hinaus gingen die Werte von im Laufe der Behandlung verstorbenen oder entlassenen Patient*innen sowie nicht erfolgten oder der Analyse nicht zur Verfügung stehenden Blutentnahmen (siehe Tabelle 9) nicht in die Mediane der entsprechenden Tage ein. Hier liegt ein potentieller Selektionsbias vor, wobei eine Verzerrung in beide Richtungen möglich ist. Dennoch zeigte sich in den vorangegangenen Studien konsistent ein Abfall von sST2 im Laufe der stationären Behandlung (statistisch signifikant,⁹⁰ ohne weitere Analyse bzw. Angabe^{89,91}), sodass von einer tatsächlichen sST2-Reduktion im Verlauf auszugehen ist.⁹⁰ In keiner dieser drei Studien erfolgte dabei eine serielle Entnahme (das heißt zu mehr als zwei Zeitpunkten im Laufe der stationären Behandlung) von sST2.⁸⁹⁻⁹¹ Die Darstellung des kontinuierlich fallenden löslichen ST2s der Gesamtstichprobe (siehe Abbildung 8) ist ebenfalls nicht vorbeschrieben.

In der vorliegenden Studie zeigten Verstorbene und Überlebende einen bis auf ein geringes Auseinanderweichen am ersten Tag annähernd parallelen Verlauf löslicher ST2-Werte (siehe Abbildung 10). Das in der ersten Studie zu seriellen sST2-Messungen von Boisot et al. beschriebene Auseinanderweichen von sST2-Werten von im Laufe von 90 Tagen Überlebenden und Verstorbenen (siehe Abbildung 4)⁸⁷ zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung dementsprechend nicht. Dies widerspricht der Annahme einer 1-Jahres-Mortalität, die von der „Fähigkeit“ abhängt, sST2-Werte bei Aufnahme im Behandlungsverlauf (z.B. um 15,5 %⁸⁷) zu reduzieren. Insgesamt lassen sich jedoch jene⁸⁷ sowie eine weitere Studie⁸⁸, die erste Hinweise auf die prognostische Wertigkeit mehrzeitiger Analysen von löslichem ST2 lieferten, aufgrund der unterschiedlichen Assays sowie großer Unterschiede in den Entnahmezeitpunkten, den Stichprobencharakteristika und den Endpunkten mit der BIRTH-Kohorte nicht sinnvoll vergleichen.

In den weiteren Analysen der sST2-Verlaufswerte zeigten sich in der vorliegenden Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Alle Verlaufswerte zeigten darüber hinaus jeweils eine moderate bis starke Streuung mit großen Überschneidungen der Interquartilabstände zwischen beiden Gruppen.

5.3.3.2.1 Von Aufnahme bis Tag 2

Von Aufnahme bis Tag 2 zeigten die sST2-Werte der BIRTH-Gesamtstichprobe (-10,5 (4,6 - (-28,8)) %) eine geringere Reduktion als in der von Breidhardt et al. untersuchten Kohorte (-33 (-11 - (-45)) %).⁹¹ Dies ist vor dem Hintergrund des höheren Ausgangswertes dieser Kohorte⁹¹ im Sinne eines steileren Absinkens von löslichem ST2 zu „stabilen“ post-AHFS-Werten⁷⁷ unter adäquater Therapie nachvollziehbar. Mit der Annahme einer niedrigeren Mortalität bei stärker fallendem sST2-Wert⁸⁷ ist es jedoch nicht zu vereinbaren. Trotz Abhängigkeit der Mortalität von vielen weiteren Faktoren spricht dieser Umstand ebenfalls mehr für die prognostische Wertigkeit der Aufnahme- anstelle der Verlaufswerte.

In der darauffolgenden Analyse zeigte sich lösliches ST2 bis zu Tag 2 mit nahezu identischen Verlaufswerten von Überlebenden und Verstorbenen ebenfalls nicht als potentieller Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität, wohingegen in der Studie von Breidhardt et al. ein stärkerer Abfall bei Überlebenden gegenüber Verstorbenen ohne Angabe von numerischen Werten oder statistischem Signifikanzniveau berichtet wurde.⁹¹ Anschließend konnte der sST2-Verlaufswert bis zu Tag 2 in dieser Studie in der multivariablen Cox-Regression mit einer HR von 1,07 je 10 % Steigerung von sST2 als unabhängiger Prädiktor der 1-Jahres-Gesamtmortalität identifiziert werden. Außerdem zeigte er sich in der Kaplan-Meier-Analyse mit einer Steigerung der Mortalität (in sST2-Tertilen)

assoziiert (siehe Abbildung 19).⁹¹ Eine abschließende Bewertung der prognostischen Wertigkeit dieses Verlaufswertes steht folglich weiterhin aus.

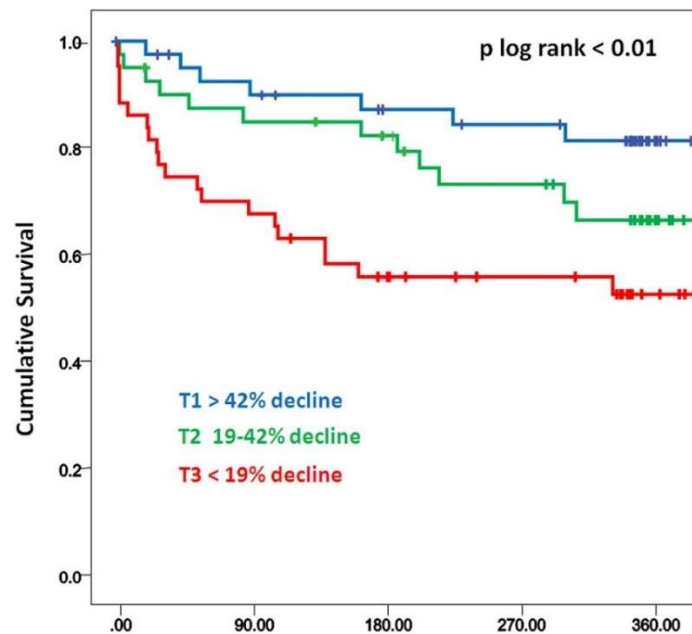


Abbildung 19. Überlebenszeitanalyse mittels sST2-Verlaufswert (von Aufnahme bis Tag 2) als Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität.⁹¹ Mortalität dargestellt als kumulatives Überleben in sST2-Verlaufswert-Tertilen (decline (engl.): Abnahme) auf der Y-Achse. X-Achse: Zeit in Tagen. Mit Genehmigung von Elsevier.

5.3.3.2.2 An Tag 4

An Tag 4 betragen die sST2-Werte in der untersuchten Kohorte noch drei Viertel des Wertes bei Aufnahme und zeigten damit nahezu identische Werte mit den sST2-Werten am vierten Tag der Studie von Manzano-Fernández et al. (n = 72).⁹⁰ Diese Post-hoc-Analyse untersuchte die prognostische Wertigkeit von löslichem ST2 bezüglich der 2-Jahres-Gesamtmortalität mit großer Spannweite des Follow-ups (744 (IQA: 592 - 942) Tage) und fand ebenso ähnliche sST2-Werte bei Aufnahme (62 (38 - 105) ng/ml) wie die vorliegende Studie.⁹⁰ Patient*innen, die im Krankenhaus verstarben oder innerhalb von vier Tagen entlassen wurden, wurden ausgeschlossen (n = 10), was in Kombination mit dem niedrigeren Alter und dem höheren Anteil an DNAHF im Vergleich zu vorliegenden Studie und weiteren, unbekanntem Faktoren zu der sehr niedrig erscheinenden 2-Jahres-Mortalität von 23,6 % führte.⁹⁰ Darüber hinaus ist es der Publikation nicht eindeutig ersichtlich, ob die zweite Blutentnahme an Tag 3 oder 4 nach Aufnahme erfolgte, was zum Vergleich unterschiedlicher Zeitpunkte beziehungsweise zeitlicher Intervalle geführt haben könnte.⁹⁰

In jener Studie betrug das lösliche ST2 an „Tag 4“ 44 (25 - 72) ng/ml und wies damit große Ähnlichkeiten zum sST2-Wert an Tag 4 der BIRTH-Stichprobe auf, wobei dieser in der

vorliegenden Untersuchung ebenfalls nahezu dem an Tag 3 gemessenen Wert entspricht (siehe Abbildung 8). Die in beiden Studien ähnlichen Werte bei Aufnahme sowie an weiteren Tagen im Verlauf sprechen dabei für die Darstellung einer prototypischen, kontinuierlichen Abnahme löslichen sST2s im Verlauf einer stationären AHFS-Behandlung, wie in Abbildung 8 dargestellt. Dabei zeigte der Wert an Tag 4 in der untersuchten Kohorte zwar Unterschiede zwischen im Laufe eines Jahres Verstorbenen und Überlebenden, diese waren jedoch nicht statistisch signifikant. An dieser Stelle könnte eine zu niedrige Fallzahl für den fehlenden statistisch signifikanten Nachweis eines Unterschieds verantwortlich sein, wobei dieser in der vorliegenden Untersuchung moderat bis klein mit starker Überlappung der Interquartilabstände war.

Äquivalent zu den zwischen beiden Studien ähnlichen sST2-Werten bei Aufnahme und an Tag 4, entsprechen sich die prozentualen Veränderungen bis Tag 4 ebenfalls (22 % bzw. 29 %).⁹⁰

Diese in der BIRTH-Studie und von Manzano-Fernández et al. gezeigte Reduktion um circa ein Viertel des Ausgangswertes im Verlauf von vier Tagen ist in ihrem Ausmaß darüber hinaus schwer zu beurteilen, da es ebenso unklar ist, wie hoch bzw. niedrig ein nach Abklingen der Indexepisode „stabiler“ sST2-Wert (im Sinne eines „steady states“) sein sollte und wie, wann und wie schnell sich ein solcher Wert einstellt. Zumindest im beobachteten Zeitraum (mediane Krankenhausaufenthaltsdauer elf Tage) zeigte sich jedoch ein kontinuierlicher sST2-Abfall ohne Bildung eines Plateaus (siehe Abbildung 8). Ein Wert „post-AHFS“ muss dabei weder individuell noch auf Kohortenebene einem Wert „prä-AHFS“ (im Sinne verfügbarer Referenzbereiche) entsprechen, da vor allem bei Auftreten einer akuten Herzinsuffizienz de novo unterschiedliche sST2-Level vor und nach der akuten Episode bestehen können, die den stattgehabten Schaden, z.B. in Form einer kardialen Fibrose, abbilden würden. Prinzipiell wären jedoch „Zielbereiche“ in Abhängigkeit vom Zurückbleiben einer chronischen Herzinsuffizienz bzw. Nichtvorliegen einer solchen in Analogie zu entsprechend vorliegenden Prä-AHFS-Referenzbereichen denkbar.^{77,100,121} Inwiefern also die in der BIRTH-Studie und von Manzano-Fernández et al. gezeigte sST2-Reduktion bis Tag 4 sowie im weiteren Verlauf dem natürlichen Ausmaß entspricht, lässt sich aktuell nicht sicher beantworten.

5.3.3.2.3 Von Aufnahme bis Tag 4

Wie der absolute Wert an Tag 4 zeigte der Verlauf bis Tag 4 in der vorliegenden Untersuchung zwar Unterschiede zwischen im Laufe eines Jahres Verstorbenen und Überlebenden, diese waren jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant. Trotzdem zeigten die Verstorbenen numerisch stärkere Reduktionen der sST2-Werte im Verlauf. Dies steht erneut in einem starken Kontrast zu den Ergebnissen der Studie von Boisot et al.⁸⁷ und gibt mögliche Hinweise darauf, dass die

absoluten sST2-Werte – besonders bei Aufnahme – über bessere prognostische Wertigkeit als die Verlaufswerte verfügen. Erklärbar wäre dies vor dem Hintergrund, dass eine starke Reduktion von einem hohen Ausgangswert (im Sinne einer „Normalisierung“ im Verlauf des stationären Aufenthalts) prognostisch ungünstiger ist als eine schwache Reduktion von einem niedrigen Ausgangswert.⁹⁰ Im klinischen Kontext wäre dies ebenfalls durch die prognostische Bedeutung des jeweils bei Aufnahme vorliegenden Syndroms und die nach wie vor unzureichende Evidenz hinsichtlich der therapeutischen Beeinflussbarkeit der akuten Herzinsuffizienz zu verstehen.^{3,63} Zusammengefasst lassen sich hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit bezüglich der 1-Jahres-Gesamtmortalität für lösliche ST2-Verlaufswerte im Verlauf einer stationären AHFS-Behandlung in der vorliegenden Untersuchung keine Anhaltspunkte finden.

5.3.4 Prognostische Genauigkeit und ROC-Analyse

5.3.4.1 Messzeitpunkte im Vergleich

Auch in den weiterführenden ROC-Analysen konnte für die sST2- und BNP-Verlaufswerte keine prognostische Wertigkeit aufgrund eines fehlenden Nachweises eines statistisch signifikanten Unterschiedes von einer Zufallsvorhersage gezeigt werden. Die Aufnahme- und Verlaufswerte zeigten im Vergleich jeweils niedrige bis moderate AUROCs mit moderaten bis weiten 95%-Konfidenzintervallen (siehe Tabelle 12). Dies mag jedoch auch an einer zu niedrigen Fallzahl in der vorliegenden Analyse liegen. Aufgrund der Vergleichbarkeit zwischen den Analysezeitpunkten waren im Vorfeld die Fälle ausgewählt worden, bei denen für alle Zeitpunkte entsprechende Biomarkerwerte ($n_{\text{sST2}} = 59$, $n_{\text{BNP}} = 62$) vorlagen. Die weitergehenden Analysen wurden aufgrund der statistischen Signifikanz in den vorangegangenen Analysen und der höheren Fallzahl nur mit dem jeweiligen Aufnahmewert durchgeführt.

5.3.4.2 Messung bei Aufnahme

Die ROC-Kurve löslichen ST2s bei Aufnahme (siehe Abbildung 13) verläuft in der vorliegenden Untersuchung besonders im Bereich mittlerer Sensitivität und Spezifität nah an der Diagonalen, die einer Zufallsvorhersage entspricht, und entfernt sich in niedrigeren und höheren Bereichen weiter von ihr. Diese ähnelt der in der MOCA-Studie abgebildeten ROC-Kurve.⁷¹ Die Bindung in der ROC-Kurve liegt in dem Auftreten eines Cutpoints zugleich als Messwert bei Verstorbenen und Überlebenden begründet, wobei das diagonale Segment eine Interpolation benachbarter Wertepaare von Sensitivität und Spezifität darstellt. Dies bleibt jedoch ohne Einfluss auf die folgenden Ergebnisse, da ein anderer Cutpoint für die Errechnung der prognostischen Ergebnisparameter verwendet wurde.

In der ROC-Analyse der aus den vorangegangenen Analysen ermittelten potentiellen Prädiktoren der 1-Jahres-Gesamtmortalität (sST2, BNP, MLHFQ-Summe) bei Aufnahme ergaben sich sehr ähnliche, moderate AUROCs mit moderaten Konfidenzintervallen, die sich jeweils statistisch signifikant von einer Zufallsvorhersage unterschieden (siehe Tabelle 13).

Die AUROC von löslichem ST2 bei Aufnahme der vorliegenden Kohorte (0,68 (95-%-KI: 0,52 - 0,83)) wies einen niedrigeren Wert bei weiterem Konfidenzintervall auf als die in der Studie von Breidthardt et al. (AUROC: 0,73 (95-% KI: 0,63 - 0,83)).⁹¹ Möglicherweise liegt der Unterschied dieser globalen Leistungsfähigkeit in der großen Spannweite des Follow-ups der Kohorte von Breidthardt et al.⁹¹ sowie weiteren, unbekanntem Faktoren begründet. In der MOCA-Studie wurde dahingegen keine absolute AUROC angegeben, sondern nur, dass diese niedriger als die des klinischen Modells (AUROC: 0,73) gewesen sei, allerdings ohne Angabe eines Indikators statistischer Signifikanz.⁷¹

Zur AUROC der Summe des MLHFQ gibt es bisher keine weiteren Untersuchungen, die eine Vergleichbarkeit ermöglichen. Die moderate globale Leistungsfähigkeit aller drei Prädiktoren (sST2, BNP, MLHFQ-Summe) – besonders im Vergleich mit diagnostischen AUROCs – muss jedoch im Licht des starken stochastischen Elements bei der Prognosestellung (insbesondere für den Verlauf innerhalb eines Jahres⁷¹) gesehen werden,¹²² was die Ergebnisse relativiert und auf die Notwendigkeit einer umfassenden, ggf. kombinierten Risikostratifizierung hindeutet.

Der aus der ROC-Analyse ermittelte optimale Cutpoint von sST2 lag nah bei seinem Median bei Aufnahme, wohingegen der optimale Cutpoint der MLHFQ-Summe (67 Punkte) höher als der entsprechende Median (54 Punkte) lag. Für beide Prädiktoren liegen dabei aus der Literatur keine optimalen Cutpoints zum Vergleich vor. Die ermittelten Cutpoints bilden daher eine mögliche Entscheidungsbasis für die Risikostratifizierung mittels der drei untersuchten Prädiktoren.

In der vorliegenden Untersuchung ergaben sich bei der Verwendung jener optimalen Cutpoints moderate bis hohe Sensitivitäten und Spezifitäten für die entsprechenden Prädiktoren, wobei sich auch hierzu für sST2 und die MLHFQ-Summe bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Entsprechung in der Literatur findet. Da Sensitivität und Spezifität die allgemeine Güte eines Prädiktors beschreiben, geben sie in der klinischen Anwendung keine Auskunft darüber, wie wahrscheinlich das Versterben oder Überleben nach Erhebung des entsprechenden Parameters im Einzelfall ist.¹²³

Um zu wissen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein „positiver“ Testwert wirklich ein Ereignis anzeigt, eignen sich der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV). Diese waren in der vorliegenden Untersuchung für sST2, BNP und MLHFQ niedrig bis moderat (PPV) bzw. hoch (NPV). Sie zeigen jedoch in diagnostischen Studien eine Abhängigkeit von der Prävalenz,¹²³ die in prognostischen Studien der Mortalität (bzw. dem gewählten Endpunkt) entspricht. Für einen

Prädiktor sinkt dabei (bei gleichbleibenden Werten für Sensitivität und Spezifität) der PPV mit abnehmender Mortalität, während der NPV steigt und vice versa.¹²³ Dementsprechend lassen sich bei der akuten Herzinsuffizienz (1-Jahres-Mortalität 17 bis 36%^{19,21,24,27,50}) generell Todesfälle mit höherer Sicherheit ausschließen als voraussagen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine mit anderen Studien ähnliche Mortalität, die sich jedoch am unteren Ende des Intervalls befindet.^{19,21,24,27,50} Daher ist ein für die AHFS-Gesamtpopulation vergleichsweise hoher NPV des jeweiligen Prädiktors in der vorliegenden Studie zu erwarten.

In der vorliegenden Kohorte wies sST2 eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen prädiktiven Wert bei niedriger Mortalität auf, daher schließt ein sST2-Wert $< 57,9$ ng/l in dieser Stichprobe den Tod mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Lösliches ST2 zeigte hierbei bessere Eigenschaften als die Summe des MLHFQ, die über eine moderate Sensitivität bei ebenfalls hohem negativem prädiktivem Wert verfügte (für BNP siehe Lösliches ST2 und BNP im Vergleich). Zur Prognosestellung für einzelne Patient*innen wird darüber hinaus jedoch noch die individuell erwartete Mortalität im Sinne einer Vortestwahrscheinlichkeit benötigt. Dies könnte durch eine klinische Risikostratifizierung erfolgen, nach der bei geringer Vortestwahrscheinlichkeit die Bestimmung löslichen ST2s erfolgen würde. Ein negativer sST2-Wert würde in diesem Falle eine hohe 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der akuten Herzinsuffizienz anzeigen (kombinierte Risikostratifizierung, siehe Klinische Implikationen).

5.3.5 Überlebenszeitanalyse

5.3.5.1 Kaplan-Meier-Analyse

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich für sST2, BNP und die MLHFQ-Summe (jeweils für die einzelnen Parameter oder kombiniert) eine mit dem Vorliegen ihres Aufnahmewertes über dem optimalen Cutpoint assoziierte statistisch signifikante Verkürzung der Überlebenszeit und Steigerung der 1-Jahres-Gesamt mortalität. Es besteht augenscheinlich eine große Ähnlichkeit zu der Kaplan-Meier-Analyse der PRIDE-Studie (siehe Abbildung 3), die sich als Erste mit der prognostischen Wertigkeit von sST2 bei akuter Herzinsuffizienz beschäftigte.⁷⁹ Hierbei sei jedoch erneut auf die eingangs erwähnten massiven methodischen Unterschiede hingewiesen, die einen sinnvollen Vergleich verhindern. In der zweiten Studie von Pascual-Figal konnte diese jedoch mittels „Presage“-Assay und hoher Übereinstimmung der Stichprobencharakteristika repliziert werden.⁸⁵ In der vorliegenden Analyse zeigte sich der beschriebene – auch im Vergleich mit den anderen Prädiktoren – hohe negative prädiktive Wert von löslichem ST2, der sich in einer für die akute Herzinsuffizienz niedrigen Mortalität von 6,8 % bei einem sST2-Wert $\leq 57,9$ ng/l niederschlägt. Bei dem von Pascual-Figal et al. verwendeten „etablierten“ Cutpoint von > 35 ng/ml

zeigt sich indessen nur ein Unterschied in der 1-Jahres-Mortalität von ca. 10 % (19,4 % bzw. 9%)⁸⁵, während dieser bei Verwendung des optimierten Cutpoints in der vorliegenden Studie ca. 20 % (27,7% bzw. 6,8 %) beträgt. Dies entspricht einer höheren prognostischen Stärke und sollte bei ähnlichen Patient*innencharakteristika Anlass sein, den von uns errechneten optimierten Cutpoint von > 57,9 ng/ml zu verwenden. Ansonsten zeigen sich große Ähnlichkeiten der drei Prädiktoren in der Kaplan-Meier-Analyse, wobei sich die Kurven für BNP und die Summe des MLHFQ jeweils überkreuzen, sodass die Annahme der proportionalen Hazards nicht gegeben ist.¹²⁴ Diese ist jedoch eine Voraussetzung für den Log-Rank-Test,¹²⁴ weshalb das Ergebnis dieser beiden Analysen mit Vorsicht zu interpretieren ist.

In der sich anschließenden kombinierten Kaplan-Meier-Analyse wurden die Prädiktoren jeweils mit sST2 so kombiniert, dass ein Vorliegen beider unter dem optimalen Cutpoint gegen das Vorliegen mindestens eines Prädiktors über jenem verglichen wurde. Hier zeigte sich insbesondere für die Kombination von sST2 und der MLHFQ-Summe eine sehr niedrige Mortalität von 3,2 % mit einem Todesfall bei Vorliegen beider Prädiktoren unter ihrem optimalen Cutpoint. Demzufolge scheint die Kombination von sST2 mit dem Instrument zur krankheitsspezifischen Lebensqualität besser als die Einzelparameter geeignet, um eine gute Prognose zu erstellen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass aufgrund der unterschiedlichen Fallzahl jeweils eine geringfügig verschiedene Stichprobe (mit unterschiedlicher Ereigniszahl und konsekutiv leicht differenter Mortalität) betrachtet wurde, was die direkte Vergleichbarkeit einschränkt. Die stärkste Auftrennung der Kaplan-Meier-Kurven in ihrem ersten Viertel lässt sich indessen durch die im Vergleich hohe Mortalität der akuten Herzinsuffizienz in den ersten Wochen nach der akuten Episode erklären.⁵¹ Zu diesen Daten existiert bisher keine Entsprechung in der Literatur.

5.3.5.2 Cox-Regressionsanalyse

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse zeigte sich eine statistisch signifikante HR von 1,015 (95%-KI: 1,006 - 1,023) je ng/ml sST2 Anstieg, die in der multivariablen Analyse auf 1,01 (95%-KI: 1,002 - 1,022) adjustiert wurde. Hierbei ergab sich nur für lösliches ST2 und Kreatinin eine statistische Signifikanz, was bei fehlender statistischer Signifikanz anderer etablierter Prädiktoren⁴³ auf eine zu geringe Fallzahl hinweisen könnte.

In den Studien von Llibre et al.⁸⁹ und Pascual-Figal et al.⁸⁵ zeigte sich lösliches ST2 in der univariablen Analyse ebenfalls statistisch signifikant. Nach Adjustierung blieben in der Studie von Llibre et al.⁸⁹ jedoch in der multivariablen Analyse je nach Selektion als statistisch signifikanter Prädiktor nur das Alter oder der Kreatininwert übrig,⁸⁹ die jedoch beide etablierte unabhängige prognostische Marker der 1-Jahres-Mortalität sind.^{21,27,50} Daher liegt dort wahrscheinlich eine zu

geringe Fall-/Ereigniszahl mit Überanpassung des Modells vor, worauf die Autor*innen selbst verweisen.⁸⁹ Hier zeigt sich eine ähnliche Problematik bezüglich der Validität der multivariablen Analyse bei zu geringer Fall-/Ereigniszahl wie in der vorliegenden Studie. Darüber hinaus bestehen in der Studie von Llibre et al. ein Selektionsbias und eine große Variabilität des Entnahmezeitpunkts „bei Aufnahme“,⁸⁹ die die interne Validität der Analyse zusätzlich beeinträchtigen. Das Nichtvorliegen einer statistischen Signifikanz des Aufnahme-sST2-Wertes (hier mit dem Median als Cutpoint) ist somit erklärbar⁸⁹ und spricht nicht zwingend gegen lösliches ST2 bei Aufnahme als Prädiktor der 1-Jahres-Gesamtmortalität. Ähnliches gilt für die zweite Studie von Pascual-Figal, in der sich sST2 in der multivariablen Analyse zwar als statistisch signifikant erwies (HR: $\ln(\text{sST2})$ 1,39 (95%-KI: 1,05 - 1,84) je Standardabweichung sST2 Anstieg), die vorliegende Ereigniszahl jedoch ebenfalls eine Überanpassung des Modells vermuten lässt.⁸⁵ Die Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression in der vorliegenden Studie sind wie beschrieben ebenfalls mit Vorsicht zu interpretieren, weisen jedoch unabhängig von der Höhe der HR (also dem Ausmaß der prognostischen Stärke) darauf hin, dass lösliches ST2 zu den wichtigeren Prädiktoren unter den untersuchten zählt. Bezogen auf die untersuchte Fragestellung lässt sich also schlussfolgern, dass lösliches ST2 einen unabhängigen Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität darstellt. Darüber hinaus zeigt die vorliegende Studie den nicht zu unterschätzenden Stellenwert der Nierenfunktion für die Prognose der akuten Herzinsuffizienz an, der durch mehrere Untersuchungen^{21,27,50} – besonders jedoch hinsichtlich der Krankenhausmortalität als ihr wichtigster Prädiktor^{55,64} – gut belegt ist.

5.3.6 Lösliches ST2 und BNP im Vergleich

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die parallele serielle Bestimmung von löslichem ST2 und BNP sowie deren vergleichende Analyse hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität. Generell zeigten sich hierbei übereinstimmende Befunde beider Biomarker, wobei entsprechende direkte Vergleichsstudien für die zu beantwortende Fragestellung bisher fehlen. Einzig die MOCA-Studie nahm einen entsprechenden Vergleich vor, wobei die gegenübergestellten Befunde teilweise aus unterschiedlichen Kohorten stammen ($n_{\text{sST2}} = 728$, $n_{\text{BNP}} = 2457$) und daher keinem direkten Vergleich derselben Patient*innen entsprechen.⁷¹

Die mediane BNP-Konzentration zeigte sich in der BIRTH-Kohorte bei Aufnahme mit 336,8 (142,2 - 718,5) ng/l ebenso wie lösliches ST2 erhöht. Der BNP-Wert lag im Rahmen der in dem systematischen Review von Santaguida et al. erhobenen Aufnahmewerte.⁴³ Der BNP-Aufnahmewert in der BIRTH-Studie war niedriger als in der MOCA-Kohorte (902 (442 - 1621)

ng/l), die eine entsprechend höhere Mortalität aufwies.⁷¹ Dies spricht analog zu sST2 für BNP als potentiellen Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität. Gleichermäßen zeigten sich wie für lösliches ST2 in der vorliegenden Kohorte statistisch signifikante Unterschiede der BNP-Werte bei Aufnahme zwischen Überlebenden und Verstorbenen, wohingegen in der MOCA-Studie keine entsprechende Analyse durchgeführt wurde.⁷¹

Im Verlauf der stationären Behandlung erfolgte in der Gesamtstichprobe ein diskontinuierlicher Abfall von BNP mit Reduktion der Werte bis auf circa zwei Drittel des Aufnahmewertes bei Entlassung (siehe Abbildung 8). Dabei erreichte der Median an Tag 3 ein Maximum, woraufhin ein kontinuierlicher Abfall bis zur Entlassung erfolgte. Diskrete Unterschiede (bei Beachtung der abnehmenden Fallzahl sowie der Mittelung individueller Verläufe in Abbildung 12) zu sST2 zeigten sich in den Verläufen der BNP-Werte Verstorbener und Überlebender. Dabei lagen Maxima an Tag 2 bzw. 3 mit anschließender leichter Konvergenz durch stärker fallende BNP-Werte der Verstorbenen bei insgesamt jedoch annähernd parallelem Verlauf. Aufgrund dieser Kinetik könnte eine weniger enge Korrelation mit dem klinischen Verlauf oder ein verzögertes „Ansprechen“ von BNP im Gegensatz zu sST2 vermutet werden. Dies würde sich ebenfalls mit der im Vergleich geringeren relativen Reduktion im Laufe der stationären Behandlung bis zur Entlassung decken.

Die weiteren Analysen der BNP-Verlaufswerte zeigten wie bei sST2 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen im Laufe eines Jahres Verstorbenen und Überlebenden. In Analogie zu sST2 zeigte der Verlaufswert bis Tag 2 darüber hinaus numerisch nahezu keine Unterschiede, weshalb die vorliegenden Daten darauf hindeuten, dass beide Biomarker für eine Prognosestellung auf Basis der Analyse dieses vergleichsweise kurzen Zeitraums eher ungeeignet sind. An Tag 4 betragen die BNP-Werte in der untersuchten Kohorte noch circa 90 % des Wertes bei Aufnahme und zeigten damit im Vergleich zu sST2 eine geringere Reduktion im Vergleich zum Aufnahmewert. Dabei zeigten der Wert an Tag 4 sowie der Verlaufswert bis zum vierten Tag in der untersuchten Stichprobe zwar Unterschiede zwischen im Laufe eines Jahres Verstorbenen und Überlebenden, diese waren jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikant. Hinsichtlich der Verlaufswerte bis Tag 4 zeigten sich für sST2 und BNP Unterschiede ähnlicher relativer numerischer Größe zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Der Unterschied zwischen den Gruppen an Tag 4 war in der vorliegenden Untersuchung bei BNP zwar im Verhältnis größer als bei löslichem ST2, insgesamt jedoch moderat. An dieser Stelle könnte wie bei sST2 eine zu niedrige Fallzahl für den fehlenden statistisch signifikanten Nachweis klinisch relevanter Unterschiede verantwortlich sein, was eine weitergehende Untersuchung dieser Verlaufswerte in zukünftigen Studien rechtfertigt.

In der ROC-Analyse der BNP-Aufnahmewerte mit der kompletten Fallzahl ergab sich eine sehr ähnliche AUROC und 95%-Konfidenzintervall wie für lösliches ST2 (siehe Tabelle 13). Obwohl keine weiteren direkten Vergleichsstudien der AUROCs der beiden Prädiktoren vorliegen, fand sich für sST2 in der MOCA-Studie eine geringfügig höhere Verbesserung der AUROC bezogen auf die 1-Jahres-Mortalität gegenüber dem „klinischen“ Modell im Gegensatz zu BNP.⁷¹ In der sich anschließenden Netto-Reklassifikationsanalyse zeigte sST2 den größten Reklassifikationsindex von 10,3 (95%-KI: 1,9 - 18,7) % im Vergleich zu BNP, das lediglich in der Lage war, 5,5 (95%-KI: 1,5 - 9,4) % aller Patient*innen richtig zu reklassifizieren.⁷¹ Obwohl die beiden Biomarker allein also in der vorliegenden Untersuchung eine ähnliche prognostische Genauigkeit hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität aufwiesen, könnte lösliches ST2 dementsprechend aufgrund seiner größeren Verbesserung der klinischen Risikostratifizierung einen höheren Nutzen in der klinischen Anwendung besitzen.

Darüber hinaus zeigte BNP bei seinem optimalen Cutpoint von 604,8 ng/l eine niedrigere Sensitivität und NPV sowie eine höhere Spezifität und PPV als sST2. Aufgrund der Eigenschaft des NPV zum Ausschluss von Todesfällen (siehe Messung bei Aufnahme) eignet sich lösliches ST2 daher besser für die Risikostratifizierung der akuten Herzinsuffizienz als BNP. Aufgrund dieser Eigenschaften zeigen sich auch lösliches ST2 mit der MLHFQ-Summe in der kombinierten Kaplan-Meier-Analyse als hinsichtlich des Ausschlusses von zukünftigen Todesfällen prognostisch genauer als sST2 und BNP. Der direkte Vergleich der Kaplan-Meier-Analysen der einzelnen Biomarker allein ist aufgrund des Fehlens proportionaler Hazards bei BNP (siehe Abbildung 15) nicht sinnvoll. Die multivariable Cox-Regressionsanalyse ergab für keinen der beiden Prädiktoren statistische Signifikanz, was jedoch am ehesten auf die zu geringe Fall-/Ereigniszahl zurückzuführen ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass BNP und lösliches ST2 in der vorliegenden Untersuchung größtenteils analoge Charakteristika hinsichtlich der Prognosestellung der 1-Jahres-Gesamtmortalität bei akuter Herzinsuffizienz zeigen, wobei lösliches ST2 möglicherweise über eine geringgradig höhere prognostische Wertigkeit verfügt. Darüber hinaus könnte es auf der Basis der vorliegenden Daten den klinischen Verlauf möglicherweise genauer oder rascher abbilden als BNP. Weitere mögliche Vorteile gegenüber BNP bilden außerdem die Unabhängigkeit löslichen ST2s vom BMI, der renalen Funktion und möglicherweise dem Alter.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Nichtsdestotrotz ist BNP ein empirisch gesicherter prognostischer Biomarker der Gesamtmortalität (besonders wenn bei Aufnahme gemessen),⁴³ wozu sich die vorliegenden Daten in Einklang zeigten.

5.4 Limitationen

Die wichtigsten Limitationen sind das Design der Post-hoc-Analyse und die Fallzahl (siehe Diskussion der Methoden).

Bezüglich der Fallzahl zeigten sich vermutlich deshalb nicht alle der in Registern ermittelten Prädiktoren^{21,27,50} auch als solche in der vorliegenden Untersuchung. Während ein höheres Kreatinin und vorangegangener Myokardinfarkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen zeigten, war dies nicht der Fall für höheres Alter, das Geschlecht, das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer akuten Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Herzinsuffizienz, die klinische Präsentation, einen niedrigeren systolischen arteriellen Blutdruck, das Vorliegen eines dritten Herztons, höheres CRP, niedrigere EF und eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer. Möglicherweise stellen die in der vorliegenden Untersuchung statistisch signifikanten Parameter jedoch auch klinisch besonders relevante Prädiktoren dar, da diese bereits bei geringerer Fallzahl nachweisbar waren.

Die Stichprobe der vorliegenden Studie ist repräsentativ für die AHFS-Gesamtpopulation. Dafür sprechen das mediane Alter, das Geschlechterverhältnis, die Krankenhausaufenthaltsdauer und die 1-Jahres-Gesamtmortalität der untersuchten Stichprobe sowie die erhobenen Daten zu Komorbidität, Diagnostik, Klinik und Therapie. Der im Vergleich mit anderen Studien (129 bis 146 mmHg^{15-18,22-24,49,51}) gering höhere mittlere arterielle systolische Blutdruck von 152 mmHg spricht in Kombination mit den ansonsten in Übereinstimmung bekannten majoren Indikatoren eines schweren Verlaufs^{21,27,50} für die relativ geringe 1-Jahres-Mortalität von 18 %, die sich aber im Rahmen der mittels Register erhobenen Mortalität befindet (17 bis 36 %^{19,21,24,27,50}).

Hinsichtlich des Aufnahmewertes enthielt die Stichprobe einen BNP-Wert und eine MLHFQ-Summe weniger als sST2 bei Aufnahme, was die direkte Vergleichbarkeit einschränkt. Generell besteht die Möglichkeit einer leichten systematischen Verzerrung aufgrund einzelner fehlender Werte und daher leicht differierender Fallzahlen. Dies schränkt die direkte Vergleichbarkeit einiger Lagemaßvergleiche, der ROC- und Kaplan-Meier-Analysen untereinander ein, wobei die Unterschiede und die sich aus ihr ergebene Verzerrung eher gering sind.

Weiterhin nahmen die der statistischen Analyse zur Verfügung stehenden Werte der gemessenen Biomarker im Verlauf der stationären Behandlung auf bis unter ein Viertel der Anzahl bei Aufnahme ab. Dies beruht zum einen auf der Entlassung einiger Patient*innen vor Durchführung aller im Studienprotokoll vorgesehenen Blutentnahmen (bis einschließlich maximal Tag 11, mediane Krankenhausaufenthaltsdauer ebenfalls 11 (7 - 16) Tage), auf der anderen Seite auf nicht durchgeführten Blutentnahmen aus verschiedenen Gründen (Patient*in lehnt Blutentnahme ab, wird nicht auf der Station angetroffen etc.). So ist es möglich, dass bei höherer Fallzahl auch an

Tag 4 im Laufe der stationären Behandlung sowie für die Verlaufswerte statistisch signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen gefunden worden wären. Für den spätesten statistisch analysierten Zeitpunkt (Tag 4) standen jedoch immerhin noch zwei Drittel der Fallzahl des Aufnahmetags zur Verfügung.

5.5 Klinische Implikationen

Der praktische Nutzen einer genauen 1-Jahres-Prognose könnte für die akute Herzinsuffizienz in der Identifikation wenig oder besonders gefährdeter Patient*innen und einem konsekutiv individualisierten Schnittstellenmanagement bzw. einer adaptierten Nachsorge liegen. So könnten prognoseorientierte differenzielle Versorgungspläne, z.B. durch die Entscheidung zwischen stationärer, teilstationärer oder ambulanter Nachsorge, die Einrichtung eines telemedizinischen Monitorings¹²⁵ zur Früherkennung potentiell lebensbedrohlicher Komplikationen, zusätzliche Kontakte ambulanter Pflegekräfte, intensivierete Schulung der Patient*innen sowie für oder gegen weitere Maßnahmen, eine bedarfsorientierte individualisierte Nachsorge ermöglichen. Dies könnte auch zu einer Strukturierung der bisher sehr heterogenen, dafür aber flexiblen konventionellen Nachsorge führen oder individualisierte Pfade in den hochstrukturierten DMPs eröffnen. Hierfür müsste jedoch vor allem primär die Wirksamkeit einzelner Interventionen gezeigt werden, am besten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Indexepisode einer akuten Herzinsuffizienz. Nicht zuletzt könnte die kombinierte Risikostratifizierung der Definition eines klaren Therapieziels dienen. So bilden Hospitalisierungen im Rahmen einer akuten Dekompensation ein Muster serieller Hospitalisierungen bei der chronischen Herzinsuffizienz^{17,24,27}, die bei fortschreitender Erkrankung und zunehmender chronischer Symptomlast die Frage der Notwendigkeit von palliativer Versorgung und erneuter stationärer Aufnahme aufwerfen.

Das Erstellen der Prognose einer akuten Episode könnte hierbei in Kombination mit dem Willen der* Patient*in zu der gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen vollem Ausschöpfen evidenzbasierter Behandlungsmöglichkeiten inklusive potentieller unerwünschter Wirkungen (z.B. unerwünschte Arzneimittelwirkungen, operative Komplikationen) oder palliativer Therapie mit besonderer Ausrichtung an der Erhaltung ihrer Lebensqualität bei infauster Prognose beitragen.⁶⁴

Hinsichtlich der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich aus der vorliegenden Untersuchung ebenfalls Implikationen für die klinische Praxis. Obwohl diese aktuell primär in wissenschaftlichen Fragestellungen Verwendung findet, bietet die Erhebung der Lebensqualität prinzipiell auch die direkte Möglichkeit, Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz durch die systematische Erfassung der durch Krankheit bedingten alltäglichen Einschränkungen

besser zu versorgen. Obwohl die Konzeptualisierung primär für chronische Krankheitsbilder erstellt wurde,¹⁰⁵ ergeben sich auch für die Versorgung akuter Krankheitsbilder wie den AHFS aus der vorliegenden Untersuchung neue Perspektiven: Neben der objektivierten, zusammengefassten Darstellung aller (auch tabuisierter) Funktionseinschränkungen (mit Implikationen für die stationäre und poststationäre Versorgung z.B. residueller Symptome) scheint sie auch für die Risikostratifizierung der akuten Episode selbst nutzbar. Auch hinsichtlich der Alltagstauglichkeit scheint dabei der MLHFQ als krankheitsspezifisches Instrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeigneter, da der SF-36 über eine vergleichsweise komplexere Konzeptualisierung und Auswertung verfügt, während die Auswertung des MLFHQ einen einzigen Summenscore ergibt, wobei im Nachgang der Erhebung zusätzlich einzelne Items im ärztlichen Gespräch gesondert adressiert werden können. Einen Vorteil beider Instrumente für die klinische Praxis ist die schnelle, einfache Erhebung als Selbstbewertung sowie die geringen Kosten der Erhebung.

5.6 Beantwortung der Fragestellungen

Primäre Fragestellung:

Der sST2-Aufnahmewert zeigte bei Notaufnahmepatient*innen mit akuter Herzinsuffizienz bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität eine moderate prognostische Genauigkeit mittels AUROC.

Für sST2-Verlaufswerte konnte keine prognostische Wertigkeit aufgrund eines fehlenden Nachweises eines statistisch signifikanten Unterschieds von einer Zufallsvorhersage gezeigt werden.

Sekundäre Fragestellungen:

Der Aufnahmewert zeigte als Einziger eine prognostische Wertigkeit. Sein optimaler Cutpoint lag bei 57,9 ng/ml. Bei diesem ergab sich für den sST2-Aufnahmewert eine hohe Sensitivität und moderate Spezifität bei niedrigem positivem und hohem negativem prädiktivem Wert.

Lösliches ST2 zeigte sich als unabhängiger Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität. Die adjustierte HR betrug 1,01 (95%-KI: 1,002 - 1,022) je ng/ml sST2 Anstieg, $p = 0,016$. Das Vorliegen eines negativen sST2-Aufnahmewertes konnte zukünftige Todesfälle mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen.

Lösliches ST2 zeigte im Verlauf der stationären Behandlung in der Gesamtstichprobe einen kontinuierlichen Abfall bis auf circa die Hälfte des Aufnahmewertes. Verstorbene und Überlebende wiesen einen bis auf ein geringes Auseinanderweichen am ersten Tag annähernd parallelen Verlauf auf.

BNP und lösliches ST2 zeigten in der vorliegenden Untersuchung größtenteils analoge Charakteristika hinsichtlich der Prognosestellung der 1-Jahres-Gesamtmortalität, wobei lösliches ST2 möglicherweise über eine geringgradig höhere prognostische Wertigkeit verfügt.

Die Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei akuter Herzinsuffizienz wurden von den Patient*innen als insgesamt moderat bis sehr schwer eingeschätzt. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Aufnahme zwischen im Laufe eines Jahres Verstorbenen und Überlebenden. Die krankheitsspezifische Lebensqualität bei Aufnahme stellte einen potentiellen Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität dar, die durch Kombination mit sST2 noch verbessert werden konnte. Es zeigten sich einzelne schwache bis moderate Zusammenhänge zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und löslichem ST2.

5.7 Ausblick

Inwiefern die Summe des krankheitsspezifischen MLHFQ als potentieller Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität einen unabhängigen prognostischen Parameter darstellen könnte, wie auch über welche prognostische Genauigkeit und Stärke er verfügt, sollte Anlass weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen sein. Darüber hinaus sollte die Entwicklung eines krankheitsspezifischen oder die Validierung eines für die chronische Herzinsuffizienz entwickelten Instruments (wie z.B. des MLHFQs) für die akute Herzinsuffizienz erfolgen. Hinsichtlich der generischen Lebensqualität scheint auf Basis der vorliegenden Arbeit besonders die weitere Beschäftigung mit psychischem Stress und seinen Einflüssen auf übliche Rollenaktivitäten von Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz angezeigt, wobei die geringe Datenlage weitere Untersuchungen hinsichtlich aller Aspekte gesundheitsbezogener Lebensqualität bei der akuten Herzinsuffizienz rechtfertigt. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sollten zudem Anlass zur wissenschaftlichen Beschäftigung mit reduzierter Leistungsfähigkeit bzw. Fatigue bei der akuten Herzinsuffizienz sein, die möglicherweise sehr häufig auftritt und in der vorliegenden Untersuchung bei einem großen Teil der Patient*innen über den stationären Aufenthalt hinaus anhielt. Aufgrund der Einschränkung der Mobilität und potentiell konsekutiv schwererer Verläufe (Erkrankungen der

unteren Atemwege, Hautulzera durch Aufliegen, ...) und höherer Mortalität sowie dem Ziel der therapeutischen Beeinflussbarkeit auch dieses AHFS-Symptoms scheinen Studien zu dieser Thematik auch für die akute Herzinsuffizienz angezeigt.¹²⁶

Bezüglich löslichen ST2s erscheint die weitere biologische Charakterisierung (z.B. Signaltransduktionswege, pathophysiologische Funktion) sinnvoll, wobei aus analytischen Gesichtspunkten ein Umrechnungsfaktor für mittels unterschiedlicher Assays ermittelte sST2-Werte oder eine Vereinheitlichung der Assays zur besseren Vergleichbarkeit in weiteren Untersuchungen wünschenswert wäre.¹⁰¹ Auf der Basis der vorliegenden Daten erscheint eher der sST2-Wert bei Aufnahme als die untersuchten Verlaufswerte für eine Risikostratifizierung hinsichtlich der 1-Jahres-Gesamtmortalität für weitere wissenschaftliche Untersuchungen geeignet, wobei der Mangel an Daten zum Verlauf löslichem ST2s im Rahmen einer stationären Behandlung allgemein entsprechende Studien rechtfertigt. Generell sind dabei im betreffenden wissenschaftlichen Gebiet vor allem hochqualitative Studien vonnöten, die prospektiv klar definierte Hypothesen und Endpunkte untersuchen. Hierfür sollten für den Nachweis von als sinnvoll erachteten klinischen Effektstärken benötigte Fallzahlen vorher auf Basis der Teststärke abgeschätzt werden. Sowohl Aufnahme- als auch Verlaufswerte verdienen bei einem solchen Vorgehen eine sorgfältige wissenschaftliche Untersuchung mittels Lagemaßvergleichen und ROC- und Überlebenszeitanalysen. Bei ausreichender Datenlage wäre schließlich ein erneutes⁸⁶ systematisches Review mit Meta-Analyse der prognostischen Wertigkeit löslichen ST2s mit systematischer Bewertung der Studienqualität und Analyse eines möglicherweise vorliegenden Publikationsbias wünschenswert. Auch direkte Vergleichsstudien verschiedener Biomarker scheinen zur besseren Charakterisierung sinnvoll. Im Sinne der kombinierten Risikostratifizierung sollte sowohl die Analyse einzelner klinischer und paraklinischer Prädiktoren als auch ihrer Gesamtheit hinsichtlich ihrer Genauigkeit und relativen prognostischen Stärke (z.B. in Form von Netto-Reklassifikations- und integrierten Diskriminations-^{71,127} sowie CART-Analysen⁵⁵) erfolgen. Hier könnten auch Verlaufswerte verschiedener Biomarker im Sinne einer Kontrolle therapeutischen Ansprechens zur Dosisfindung etc. sinnvoll sein,⁸⁷ wobei sowohl stationäre Behandlung als auch Nachsorge Untersuchungsgegenstände dieser sein könnten.

Schließlich stellt sich die Frage, inwiefern eine einzelne (Biomarker-)Strategie in der Lage ist, die pathophysiologische und klinische Diversität der akuten Herzinsuffizienzsyndrome abzubilden. Hier stellt die syndromspezifische Prognosestellung möglicherweise einen Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen dar.

Ein wenig diskutiertes Problem bei der Prognosestellung der akuten Herzinsuffizienz ist dabei die Kommunikation mit betroffenen Patient*innen. So besteht sowohl Unklarheit über das praktische

Verständnis der zunehmend komplexen Risikostratifizierung als auch ihre transparente Kommunikation in der Notaufnahme oder im stationären Bereich im Sinne einer (notfall-)medizinischen Risikokompetenz.¹²⁷ In diesem Zusammenhang ebenfalls unbekannt ist der potentielle Einfluss eines Placebo-/Nocebo-Effekts auf die Prognose sich dieser bewusster Patient*innen – entsprechend einer sich selbst erfüllenden Prophezeiung. Hier könnte ein Ansatz in der Identifikation von Gesprächstechniken liegen, mittels derer Patient*innen möglichst klar ihre Prognose mitgeteilt werden kann, ohne ihnen dabei Schaden zuzufügen.

Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. World Health Statistics [Internet]. 2015 [abgerufen am 14.07.2020]; Unter: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/en/
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):2011–30.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, 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 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-2200m.
4. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10 [Internet]. 2018 [abgerufen am 14.07.2020]; Unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>
5. Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Ärzteblatt Int* 2009;106(16):269–75.
6. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, Filippatos G, Tavazzi L. Acute heart failure syndromes: Current state and framework for future research. *Circulation* 2005;112(25):3958–68.
7. McMurray JJ V., Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787–847.
8. Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, Salah A, Blatt A, Krakover R, Vered Z, Kaluski E. Acute heart failure: A novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2002;4(3):227–34.
9. Statistisches Bundesamt. Vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle) in Krankenhäusern nach der ICD-10 [Internet].

- 2016 [abgerufen am 14.07.2020];Unter:
https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/diagnosedaten-krankenhaus-2120621167004.pdf?__blob=publicationFile
10. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson SG, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Hospitalization of patients with heart failure: A population-based study. *Eur Heart J* 2002;23(11):877–85.
 11. Fonarow GC. Overview of acutely decompensated congestive heart failure (ADHF): A report from the ADHERE Registry. *Heart Fail Rev* 2005;9(3):179–85.
 12. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev* 2007;12(2):91–5.
 13. Zannad F. Acute heart failure syndromes: the “Cinderella” of heart failure research. *Eur Hear J Suppl* 2005;7(Suppl B):B8–12.
 14. Felker GM, Adams KF, Konstam MA, O’Connor CM, Gheorghide M. The problem of decompensated heart failure: Nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J* 2003;145(2 SUPPL.):S18-25.
 15. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O’Connor CM, She L, Stough WG, Yancy CW, Young JB, Fonarow GC. Systolic Blood Pressure at Admission, Clinical Characteristics, and Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *Jama* 2006;296(18):2217.
 16. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabri G, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors A, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational research programme: The heart failure Pilot survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010;12(10):1076–84.
 17. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur Heart J* 2006;27(22):2725–36.
 18. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Gorini M, Metra M, Senni M, Maggioni AP, Tavazzi L. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: Results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. *Eur J Heart Fail* 2012;14(11):1208–17.
 19. Rudiger A, Harjola VP, Müller A, Mattila E, Säila P, Nieminen M, Follath F. Acute heart

- failure: Clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail* 2005;7(4):662–70.
20. Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Minami Y, Yumino D, Asai K, Murai K, Muanakata R, Aokage T, Sakata Y, Mizuno K, Takano T. Clinical Features and Outcome in Hospitalized Heart Failure in Japan (From the ATTEND Registry). *Circ J* 2013;77(4):944–51.
 21. Siirilä-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola VP. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J* 2006;27(24):3011–7.
 22. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, Porcu M. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J* 2006;27(10):1207–15.
 23. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149(2):209–16.
 24. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, Burrows N, Mclean A, Vilas-Boas F, Mebazaa A. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med* 2011;37(4):619–26.
 25. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde MF, de Groote P, Jondeau G, Galinier M, Mulak G, Donal E, Delahaye F, Juilliere Y, Damy T, Jourdain P, Bauer F, Eicher JC, Neuder Y, Trochu JN. Heart Failure of the French Society of Cardiology. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail* 2013;15(4):465–76.
 26. Diercks DB, Fonarow GC, Kirk JD, Emerman CL, Hollander JE, Weber JE, Summers RL, Wynne J, Peacock IV WF. Risk stratification in women enrolled in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Emergency Module (ADHERE-EM). *Acad Emerg Med* 2008;15(2):151–8.
 27. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, 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. EURObservational Research Programme: Regional differences and 1-year follow-up results of the Heart

- Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15(7):808–17.
28. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten Herz-Kreislauf-Erkrankungen [Internet]. 2015 [abgerufen am 14.07.2020]; Unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankheitskosten/_inhalt.html
 29. Collins S, Storrow AB, Kirk JD, Pang PS, Diercks DB, Gheorghiade M. Beyond Pulmonary Edema: Diagnostic, Risk Stratification, and Treatment Challenges of Acute Heart Failure Management in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 2008;51(1):45–57.
 30. De Luca L, Fonarow GC, Adams KF, Mebazaa A, Tavazzi L, Swedberg K, Gheorghiade M. Acute heart failure syndromes: Clinical scenarios and pathophysiologic targets for therapy. *Heart Fail Rev* 2007;12(2):97–104.
 31. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2007;153(6):1021–8.
 32. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68(3):245–8.
 33. Nieminen MS, Harjola VP. Definition and epidemiology of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(6 SUPPL.):5G-10G.
 34. Zannad F, Adamopoulos C, Mebazaa A, Gheorghiade M. The challenge of acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev* 2006;11(2):135–9.
 35. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: Definition and classification. *Heart Fail Rev* 2007;12(2):87–90
 36. Metra M, Felker GM, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, Voors AA, Gheorghiade M, Dei Cas L. Acute heart failure: Multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. *Int J Cardiol* 2010;144(2):175–9.
 37. Gheorghiade M, Mebazaa A. Introduction to acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(6A):1G-4G.
 38. Mallick A, Januzzi JL. Biomarkers in Acute Heart Failure. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2015;68(6):514–25.
 39. Bishu K, Redfield MM. Acute heart failure with preserved ejection fraction: Unique patient characteristics and targets for therapy. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10(3):190–7.
 40. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and Clinical Presentation of Acute Heart Failure. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2015;68(4):331–7.

41. Sánchez-Marteles M, Rubio Gracia J, Giménez López I. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca aguda: un mundo por conocer. *Rev Clin Esp* 2016;216(1):38–46.
42. Chen HH, Schrier RW. Pathophysiology of Volume Overload in Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Med* 2006;119(12 SUPPL.):S11-6.
43. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, Balion C, Booth RA, Brown JA, Bustamam A, Sohel N, Raina P. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: A systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19(4):453–70.
44. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga SI, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, Kambayashi Y, Inouye K, Imura H. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87(4):1402–12.
45. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga SI, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: Evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995;96(3):1280–7.
46. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: Effect of stretching. *Endocrinology* 1993;132(5):1961–70.
47. Dale M, Nicklin MJH. Interleukin-1 receptor cluster: Gene organization of IL1R2, IL1R1 IL1RL2 (IL-1Rrp2), IL1RL1 (T1/ST2), and IL18R1 (IL-1Rrp) on human chromosome 2q. *Genomics* 1999;57(1):177–9.
48. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007;117(6):1538–49.
49. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, O’Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(8):768–77.
50. Harjola V-P, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Hochadel M, Komajda M, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart

- failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(3):239–48.
51. Kajimoto K, Sato N, Keida T, Mizuno M, Sakata Y, Asai K, Takano T. Association between length of stay, frequency of in-hospital death, and causes of death in Japanese patients with acute heart failure syndromes. *Int J Cardiol* 2013;168(1):554–6.
 52. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1797–804.
 53. Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(6 SUPPL.):32G-40G.
 54. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic Targets in the Early Phase of Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(6):11–7.
 55. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: Classification and regression tree analysis. *J Am Med Assoc* 2005;293(5):572–80.
 56. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, Van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhodes A, McMurray JJ V. Assessing and grading congestion in acute heart failure: A scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European society of cardiology and endorsed by the European society of intensive care medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;12(5):423–33.
 57. Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalobal M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: An international pooled analysis of 1256 patients: The international collaborative of NT-proBNP study. *Eur Heart J* 2006;27(3):330–7.
 58. van Kimmenade RRJ, Januzzi JL, Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, Crijns HJGM, van Dieijen-Visser MP, de Leeuw PW, Pinto YM. Renal Clearance of B-Type Natriuretic Peptide and Amino Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide. A Mechanistic Study in Hypertensive Subjects. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(10):884–90.
 59. van Kimmenade RRJ, Pinto YM, Januzzi JL. Importance and Interpretation of Intermediate (Gray Zone) Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Concentrations. *Am J Cardiol* 2008;101(3 SUPPL.):9–12.
 60. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R,

- Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95(8):948–54.
61. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AHB, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: Analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106(4):416–22.
62. Steinhart B, Thorpe KE, Bayoumi AM, Moe G, Januzzi JL, Mazer CD. Improving the Diagnosis of Acute Heart Failure Using a Validated Prediction Model. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(16):1515–21.
63. Di Somma S, Magrini L. Drug Therapy for Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015 [cited 2016 Mar 17];68(8):706–13.
64. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB. 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* 2008;52(5):347–56.
65. Gheorghiade M, Filippatos G. Reassessing treatment of acute heart failure syndromes: the ADHERE Registry. *Eur Hear J Suppl* 2005;7(Suppl B):B13–9.
66. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: A report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):76–84.
67. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, DeFilippi C, Harjola V-P, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emer. *Eur J Heart Fail* 2015;17(6):544–58.

68. Frankenstein L, Fröhlich H, Cleland JGF. Multidisciplinary Approach for Patients Hospitalized With Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68(10):885–91.
69. Blyth FM, Lazarus R, Ross D, Price M, Cheuk G, Leeder SR. Burden and outcomes of hospitalisation for congestive heart failure. *Med J Aust* 1997;167(2):67–70.
70. Bueno H, Ross JS, Wang Y, Chen J, Vidán MT, Normand SL, Curtis JP, Drye EE, Lichtman JH, Keenan PS, Kosiborod M, Krumholz HM. Trends in Length of Stay and Short-term Outcomes Among Medicare Patients Hospitalized for Heart Failure, 1993-2006. *Jama* 2010;303(21):2141.
71. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, Van Kimmenade R, Pathak A, Mueller T, Disomma S, Metra M, Pascual-Figal D, Laribi S, Logeart D, Nouria S, Sato N, Potocki M, Parenica J, Collet C, Januzzi JL, Mebazaa A. 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* 2013;168(3):2186–94.
72. Noveanu M, Breidthardt T, Potocki M, Reichlin T, Twerenbold R, Uthoff H, Socrates T, Arenja N, Reiter M, Meissner J, Heinisch C, Stalder S, Mueller C. Direct comparison of serial B-type natriuretic peptide and NT-proBNP levels for prediction of short- and long-term outcome in acute decompensated heart failure. *Crit Care* 2011;15(1):R1.
73. Kumar S, Tzimas MN, Griswold DE, Young PR. Expression of ST2, an interleukin-1 receptor homologue, is induced by proinflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;235(3):474–8.
74. Bergers G, Reikerstorfer A, Braselmann S, Graninger P, Busslinger M. Alternative promoter usage of the Fos-responsive gene Fit-1 generates mRNA isoforms coding for either secreted or membrane-bound proteins related to the IL-1 receptor. *EMBO J* 1994;13(5):1176–88.
75. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: The international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol* 2015;115(7):3B-7B.
76. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, Rouleau JL, Lee RT. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106(23):2961–6.
77. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clin Chim Acta* 2015;443:57–70.
78. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, Kastelein RA. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper

- type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23(5):479–90.
79. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, O'Donoghue M, Sakhuja R, Chen AA, van Kimmenade RRJ, Lewandrowski KB, Lloyd-Jones DM, Wu AHB. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea. Results From the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):607–13.
80. Socrates T, DeFilippi C, Reichlin T, Twerenbold R, Breidhardt T, Noveanu M, Potocki M, Reiter M, Arenja N, Heinisch C, Meissner J, Jaeger C, Christenson R, Mueller C. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnoea. *J Intern Med* 2010;268(5):493–500.
81. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem* 2008;54(4):752–6.
82. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(18):1458–65.
83. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, Pastor-Perez F, Valdés M, Januzzi JL. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13(7):718–25.
84. Manzano-Fernández S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2011;107(2):259–67.
85. Pascual-Figal D, Bayes-Genis A, Asensio-Lopez MC, Hernández-Vicente A, Garrido-Bravo A, Pastor-Perez F, Díez J, Ibáñez B, Lax A. The Interleukin-1 Axis and Risk of Death in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*.2019;73(9): 1016–25.
86. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA, Lassus J, Mebazaa A, Gayat E, Breidhardt T, Sabti Z, Mueller C, Brunner-La Rocca HP, Tang WHW, Grodin JL, Zhang Y, Bettencourt P, Maisel AS, Passino C, Januzzi JL, Emdin M. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Hear Fail* 2017;5(4):287–96.
87. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J, Maisel AS, Fitzgerald RL.

- Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *J Card Fail* 2008;14(9):732–8.
88. Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, Maisel A, Casas T, Valdés M, Ordóñez-Llanos J. Soluble ST2 Monitoring Provides Additional Risk Stratification for Outpatients With Decompensated Heart Failure. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2010;63(10):1171–8.
89. Llibre C, Zamora E, Caballero À, Lupón J, Ros A, Benito N, De Antonio M, Galán A, Domingo M, Bayes-Genis A. The real-life value of ST2 monitoring during heart failure decompensation: Impact on long-term readmission and mortality. *Biomarkers* 2016;21(3):225–32.
90. Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Pastor-Pérez FJ, Bonaque-González JC, Boronat-García M, Pascual-Figal DA, Montalban-Larrea S, Navarro-Peñalver M, Andreu-Cayuelas JM, Valdés M. Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure. *Cardiol* 2012;122(3):158–66.
91. Breidthardt T, Balmelli C, Twerenbold R, Mosimann T, Espinola J, Haaf P, Thalmann G, Moehring B, Mueller M, Meller B, Reichlin T, Murray K, Ziller R, Benkert P, Osswald S, Mueller C. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. *J Card Fail* 2013;19(12):821–8.
92. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39.
93. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Berlin; 2019.
94. Mosterd A, Deckers JW, Hoes AW, Nederpel A, Smeets A, Linker DT, Grobbee DE. Classification of heart failure in population based research: an assessment of six heart failure scores. *Eur J Epidemiol* 1997;13(5):491–502.
95. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. *Am J Cardiol* 1967;20(October):457–64.
96. Dieplinger B, Egger M, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Long-term stability of soluble ST2 in frozen plasma samples. *Clin Biochem* 2010;43(13–14):1169–70.
97. Critical Diagnostics. Presage ST2 Assay Manual. San Diego; 2014.

98. Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma - The Presage™ ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2009;409(1–2):33–40.
99. Kim M-S, Jeong T-D, Han S-B, Min W-K, Kim J-J. Role of Soluble ST2 as a Prognostic Marker in Patients with Acute Heart Failure and Renal Insufficiency. *J Korean Med Sci* 2015;30(5):569–75.
100. Coglianese EE, Larson MG, Vasani RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL, Cheng S, Fradley MG, Kretschman D, Gao W, O'Connor G, Wang TJ, Januzzi JL. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 2012;58(12):1673–81.
101. Mueller T, Zimmermann M, Dieplinger B, Ankersmit HJ, Haltmayer M. Comparison of plasma concentrations of soluble ST2 measured by three different commercially available assays: The MBL ST2 assay, the Presage ST2 assay, and the R&D ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2012;413(19–20):1493–4.
102. Wu AHB, Packer M, Smith A, Bijou R, Fink D, Mair J, Wallentin L, Johnston N, Feldcamp CS, Haverstick DM, Ahnadi CE, Grant A, Despres N, Bluestein B, Ghani F. Analytical and clinical evaluation of the bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: A multisite study. *Clin Chem* 2004;50(5):867–73.
103. Ware Jr. JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care* 1992;30(6):473–83.
104. Ellert U, Kurth BM. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2004;47(11):1027–32.
105. Radoschewski M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Konzepte und Maße. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2000;43(3):165–89.
106. Ellert U, Bellach B-M. Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey - Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. *Gesundheitswesen* 1999;61(Sonderheft 2):S184-90.
107. Ellert U, Bellach B-M, Radoschewski M. Der SF-36 im Bundes- Gesundheitssurvey: Erste Ergebnisse und neue Fragen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2000;43(3):210–6.
108. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisungen. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie 1998.

109. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Hear Fail* 1987;3:198–209.
110. Garin O, Ferrer M, Pont À, Rué M, Kotzeva A, Wiklund I, Van Ganse E, Alonso J. Disease-specific health-related quality of life questionnaires for heart failure: A systematic review with meta-analyses. *Qual Life Res* 2009;18(1):71–85.
111. Quittan M, Wiesinger GF, Crevenna R, Nuhr MJ, Posch M, Hülsmann M, Müller D, Pacher R, Fialka-Moser V. Cross-cultural adaptation of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire for German-speaking patients. *J Rehabil Med* 2001;33(4):182–6.
112. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics* 1988;44(3):837.
113. Friões F, Lourenço P, Laszczynska O, Almeida P-B, Guimarães J-T, Januzzi JL, Azevedo A, Bettencourt P. Prognostic value of sST2 added to BNP in acute heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2015;104(6):491–9.
114. Srinivas TR, Ho B, Kang J, Kaplan B. Post hoc analyses: After the facts. *Transplantation* 2015;99(1):17–20.
115. Zhang R, Zhang Y, Zhang J, An T, Huang Y, Guo X, Januzzi JL, Cappola TP, Yin S, Wang Y, Zhou Q, Zou C, Ji S, Lv R. The prognostic value of plasma soluble ST2 in hospitalized Chinese patients with heart failure. *PLoS One* 2014;9(10):e110976.
114. Maisel A, Xue Y, Van Veldhuisen DJ, Voors AA, Jaarsma T, Pang PS, Butler J, Pitt B, Clopton P, De Boer RA. Effect of spironolactone on 30-day death and heart failure rehospitalization (from the COACH study). *Am J Cardiol* 2014;114(5):737–42.
116. Sanders-Van Wijk S, Van Empel V, Davarzani N, Maeder MT, Handschin R, Pfisterer ME, Brunner-La Rocca HP. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015;17(10):1006–14.
117. Tang WHW, Wu Y, Grodin JL, Hsu AP, Hernandez AF, Butler J, Metra M, Voors AA, Felker GM, Troughton RW, Mills RM, McMurray JJ, Armstrong PW, O'Connor CM, Starling RC. Prognostic value of baseline and changes in circulating soluble ST2 levels and the effects of nesiritide in acute decompensated heart failure. *JACC Hear Fail* 2016;4(1):68–77.
118. Sauser K, Spertus JA, Pierchala L, Davis E, Pang PS. Quality of life assessment for acute heart failure patients from emergency department presentation through 30 days after

- discharge: A pilot study with the Kansas City cardiomyopathy questionnaire. *J Card Fail* 2014;20(1):18–22.
119. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* 1995;48(12):1503–10.
120. Dieplinger B, Egger M, Gegenhuber A, Haltmayer M, Mueller T. Analytical and clinical evaluation of a rapid quantitative lateral flow immunoassay for measurement of soluble ST2 in human plasma. *Clin Chim Acta* 2015;451:310–5.
121. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: Beyond the ROC curve. *Clin Chem* 2008;54(1):17–23.
122. Bender R, Lange S. Die Vierfeldertafel. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132 Suppl(6):12–4.
123. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(10):163–9.
124. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M, Boll H, Kim SS, Koehler K, Lücke S, Honold M, Heinze P, Schweizer T, Braecklein M, Kirwan B-A, Gelbrich G, Anker SD, TIM-HF Investigators. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. *Eur J Heart Fail* 2010;12(12):1354–62.
125. Fini A, de Almeida Lopes Monteiro da Cruz D. Characteristics of fatigue in heart failure patients: a literature review. *Rev Lat Am Enfermagem* 2009;17(4):557–65.
126. Pencina MJ, D’Agostino RB, D’Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27(2):157–72.
127. Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, Schwartz LM, Woloshin S. Helping Doctors and Patients Make Sense of Health Statistics. *Psychol Sci Public Interest* 2007;8(2):53–96.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Steffen Willun, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prognostische Wertigkeit von löslichem ST2 bei Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Steffen Willun hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. **Willun S**, Slagman A, Holert F, Vollert JO, Searle J, Möckel M (2016). Risikostratifizierung von Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz durch sST-2. Posterbeitrag, 48. Gemeinsame Jahrestagung der DGIIN und ÖGIIN, Berlin, 08-10 Juni
Beitrag im Einzelnen: Datenauswertung, Erstellung des Posters, Präsentation des Posters
2. Slagman A, Searle J, **Willun S**, Holert F, Möckel M (2016). Serial measurement of ST-2 concentration in patients with decompensated acute heart failure (AHF). Posterbeitrag, Heart Failure, Florenz, 21-24 Mai
Beitrag im Einzelnen: Datenauswertung, Erstellung des Posters

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Veröffentlichung mit Peer-Review-Verfahren:

1. Kaniewska M, Schuetz GM, **Willun S**, Schlattmann P, Dewey M. Noninvasive evaluation of global and regional left ventricular function using computed tomography and magnetic resonance imaging: a meta-analysis. Eur Radiol 2017;27(4):1640-1659

Poster:

1. **Willun S**, Slagman A, Holert F, Vollert JO, Searle J, Moeckel M (2016). Risikostratifizierung von Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz durch sST-2. Posterbeitrag, 48. Gemeinsame Jahrestagung der DGIIN und ÖGIAIN, Berlin, 08-10 Juni
2. Slagman A, Searle J, **Willun S**, Holert F, Moeckel M (2016). Serial measurement of ST-2 concentration in patients with decompensated acute heart failure (AHF). Posterbeitrag, Heart Failure Congress, Florenz, 21-24 Mai

Danksagung

Zuerst gilt mein Dank meinem Betreuer Prof. Möckel für die Überlassung des Themas und seine wissenschaftliche Unterstützung während der Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem bedanke ich mich bei meiner Betreuerin, Frau Dr. Julia Searle, die diese Arbeit erst möglich machte und immer ein offenes Ohr für mich hatte. Ohne ihre Unterstützung, Anmerkungen und Kürzungen hätte ich diese Arbeit nicht fertigstellen können. Sie ist für mich in vielerlei Hinsicht ein Vorbild.

Darüber hinaus möchte ich Dr. Anna Slagman und mit Nachdruck Dr. Antje Fischer-Rosinský für die methodische Betreuung und besonders Dorit Wainwright und Carina Werk-Wenzel für die vielen Stunden im Studienbüro danken, die ohne sie niemals so schnell und mit so viel Heiterkeit vergangen wären.

Besonders danke ich an dieser Stelle meinen Eltern, auf die ich mich immer verlassen kann, und meinem Bruder, der mein bester Freund und Begleiter durchs Leben ist. Für den Zuspruch, die Ablenkung und den Spaß gilt mein Dank meinen Freund*innen: Der Liga, der Meute, dem OE-Kabarett, dem Vokalsystem und der Leipziger Crew. Des Weiteren bedanke ich mich bei Anita und Clara sowie Moritz, Max, Bilgin und Stephan für gemeinsame Stunden auf der Tanzfläche und in der Bibliothek. Außerdem danke ich David Paul Weber, mit dem ich gemeinsam durch Studium und Promotion gegangen bin und dem ich alles Gute für seine Dissertation wünsche.

Der größte Dank gilt jedoch unseren Patient*innen, die trotz Krankheit durch ihre freiwillige Teilnahme die vorliegende Studie ermöglicht haben und von denen wir jeden Tag lernen dürfen. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.