

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Einfluss der präoperativen C-reaktives-Protein/Albumin- Ratio auf Überleben und Morbidität bei der Herztransplantation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Peter Herzum

2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Amin Polzin

Zweitgutachter: PD Dr. med. Christian Buchbender

Zusammenfassung

Die C-reaktives-Protein/Albumin-Ratio (CAR) stellt einen kombinierten Marker für systemische Inflammation und Erkrankungsschwere dar. Über das Spektrum verschiedener chirurgischer und internistischer Erkrankungen ist eine erhöhte CAR mit gesteigerter Mortalität vergesellschaftet und zeigt größere Assoziationen zur Mortalität als ihre einzelnen Komponenten. In dieser Arbeit wurde die CAR als potenzieller Biomarker für das Überleben und die Komplikationsrate nach Herztransplantation (HTx) untersucht. Hierfür wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt. 196 Patienten, die zwischen 2010 und 2023 am Universitätsklinikum Düsseldorf eine HTx erhielten, wurden eingeschlossen. Mittels ROC-Analyse wurde ein optimaler Grenzwert von 0,17 für die CAR ermittelt, der das Fünf-Jahres-Überleben der Patienten diskriminieren konnte. Anhand dessen wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt und verglichen.

Eine erhöhte CAR über 0,17 war signifikant mit einer reduzierten Überlebenschance assoziiert. Dies galt für die 30 Tage (84% vs. 99%, $p < 0,01$), Ein-Jahres-(72% vs. 88%, $p < 0,01$) und Fünf-Jahres-Mortalität (50% vs. 78%, $p < 0,01$). Univariable und multivariable Cox-Regressionsanalyse identifizierten die CAR als starken, unabhängigen Prädiktor für Mortalität. Patienten mit hoher CAR wiesen präoperativ häufiger eine Anämie, erhöhte Bilirubinwerte sowie niedrigere Albumin- und Natriumwerte auf. Postoperativ zeigten sie häufiger den Bedarf an maschineller Beatmung und Kreislaufunterstützung, längere Operationsdauer, höheren Transfusionsbedarf sowie vermehrte Infektionen und Sepsis.

Somit stellt die CAR einen leicht bestimmbaren, kostengünstigen Marker dar, der auch im Kontext der HTx zur Risikostratifizierung eingesetzt werden kann. Vor allem im perioperativen Zeitraum stellten Patienten mit präoperativ erhöhter CAR ein Risikokollektiv dar. Hier könnte in Zukunft angesetzt werden, um das Outcome nach HTx zu verbessern.

Abstract

Heart transplantation is the treatment of choice for patients with end-stage heart failure but remains associated with substantial perioperative morbidity and mortality. Accurate preoperative risk stratification is therefore essential. This study evaluates the prognostic value of the preoperative C-reactive-protein/albumin-ratio (CAR) for mortality and postoperative complications following heart transplantation.

A retrospective, single-center cohort study including 196 consecutive patients, who underwent heart transplantation at the university hospital Düsseldorf, was conducted. CAR was calculated from routine laboratory parameters. Receiver operating characteristic analysis identified an optimal CAR cut-off value of 0.17 for predicting five-year mortality, and patients were stratified into low- and high-CAR groups accordingly.

Patients with an elevated CAR demonstrated significantly reduced survival at 30 days, one year, and five years after heart transplantation. Kaplan-Meier analyses revealed an early and sustained separation of survival curves. In univariable and multivariable Cox regression models, an increased CAR remained an independent predictor of post-transplant mortality.

Preoperatively, patients with high CAR more frequently exhibited markers of increased systemic disease burden, including anemia, elevated inflammatory marker, lower albumin and sodium levels, and were more often listed under high-urgency status. Donor characteristics did not differ between groups. Postoperatively, elevated CAR was associated with prolonged mechanical ventilation, longer operative times, increased transfusion requirements, higher rates of infection and sepsis, and more frequent need for mechanical circulatory support.

In conclusion, the preoperative CRP/albumin ratio represents a single, inexpensive and clinically relevant biomarker for identifying high-risk patients prior to heart transplantation. CAR may complement established risk stratification models and contribute to improved perioperative management and outcomes after heart transplantation.

Abkürzungen

CAR = C-reaktives-Protein/Albumin-Ratio

CRP = C-reaktives-Protein

ECLS = extracorporeal life support

GFR = glomeruläre Filtrationsrate

HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction

HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction

HI = Herzinsuffizienz

HLA = humanes Leukozytenantigen

HR = Hazard Ratio

HTx = Herztransplantation

ICM = ischämische Kardiomyopathie

IL = Interleukin

LDH = Laktatdehydrogenase

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MCS = mechanical circulatory support

MEWS = modified early warning system

NYHA = New-York-Heart-Association

ROC = receiving operator characteristic

UNOS = united network for organ sharing

VAD = ventricular assist device

1.	Einleitung	1
1.1.	Epidemiologie der Herzinsuffizienz.....	1
1.2.	Therapieoptionen der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz.....	2
1.3.	Die C-reaktives-Protein/Albumin-Ratio	5
1.4.	C-reaktives Protein	6
1.5.	Albumin	7
1.6.	Ziel dieser Arbeit.....	10
2.	Methoden.....	11
2.1.	Ethik.....	11
2.2.	Studiendesign.....	11
2.3.	Statistische Auswertung.....	13
2.3.1.	Ermittlung des optimalen CAR-Trennwerts	13
	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse und Log-Rank-Test	13
2.3.2.	Ermittlung der Effektstärke	14
3.	Ergebnisse	16
3.1.	Grenzwertoptimierung	16
3.2.	Präoperative Daten der Empfänger.....	18
3.3.	Daten der Spender	21
3.4.	Peri- und postoperatives Outcome	23
3.5.	Effektstärken	25
4.	Diskussion.....	27
4.1.	Erhöhte Sterblichkeit von Patienten mit hoher CAR	27
4.1.1.	Gegenüberstellung der Patienten mit hoher und niedriger CAR	27
4.2.	Limitationen.....	35
4.3.	Klinische Relevanz und mögliche Anwendung	37
5.	Literatur.....	39

1. Einleitung

Obwohl die Therapie der Herzinsuffizienz (HI) in den letzten Jahren zahlreiche Fortschritte gemacht und die Prognose der Patienten¹ verbessert hat, geht der Verlauf der Erkrankung häufig mit dem Progress bis zu einem fortgeschrittenen Stadium einher [1, 2]. Goldstandard in der Therapie der fortgeschrittenen HI ist die Herztransplantation (HTx) von einem menschlichen Donor [3]. Die HTx birgt als hochinvasive Prozedur erhebliche perioperative Risiken und Komplikationsraten, weshalb HTx-Empfänger sorgfältig ausgewählt und auf den Eingriff vorbereitet werden [4]. Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Risikobestimmung vor der HTx leisten, indem der Einfluss der C-reaktives-Protein/Albumin-Ratio (CAR), ein aus Routineparametern im Blut des Empfängers zusammengesetzter Marker, auf das Überleben und Outcome nach der HTx untersucht wird.

1.1. Epidemiologie der Herzinsuffizienz

HI ist eine chronische Erkrankung des Alters, mit steigender Prävalenz und Inzidenz in älteren Populationen [5]. In Europa sind circa 1-2% der Gesamtbevölkerung betroffen [6]. Außerdem ist sie die häufigste Hauptdiagnose in deutschen Krankenhäusern [7]. Deutschland besitzt eine der höchsten HI-Prävalenzen und Inzidenzen im europäischen Raum [6] und die Prävalenz wird voraussichtlich weiter steigen, weil das Überleben der Patienten durch Therapieverbesserungen in den letzten Jahren verlängert werden konnte [8]. Pathophysiologisch ist sie gekennzeichnet durch eine reduzierte kardiale Pumpfunktion oder chronisch erhöhte, linksventrikuläre Füllungsdrücke, wodurch eine Reihe langfristig schädlicher Kompensationsmechanismen des Organismus ausgelöst werden. Infolge entstehen Symptome wie Dyspnoe, Leistungsminderung, periphere Ödeme und Rasselgeräusche als Folge neurohumoraler Aktivierung, Hypervolämie und reduzierter kardialer Reserve [9]. Das klinische Bild variiert in seiner Ausprägung. Trotzdem führt die HI in einem großen Teil der Fälle zu häufigen Krankenhausaufenthalten und geht mit einem erniedrigten Drei-Jahres-Überleben sowie eingeschränkter Lebensqualität

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Eine Diskriminierung ist ausdrücklich nicht beabsichtigt.

einher [5, 10, 11]. HI trägt auf diese Weise einen großen Anteil zur Morbidität und Mortalität im Alter bei.

Die HI kann anhand ihrer Genese oder der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) weiter unterteilt werden. Die früher gebräuchliche Unterteilung in systolische und diastolische Insuffizienz wurde zugunsten der therapierelevanten Einteilung in erhaltene und reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion verlassen (HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction, HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction) [9]. HFrEF und HFpEF sind unterschiedliche Krankheitsbilder ähnlicher Mortalität und Morbidität, die abweichend therapiert werden [12]. Ätiologisch ist in Industrieländern die ischämische Kardiomyopathie in über 50% der Fälle ursächlich, weltweit treten allerdings erhebliche regionale Unterschiede in den Ursachen für HI auf [13]. Die meisten Patienten, die eine HTx erhalten, weisen eine HFrEF auf [14].

Ungeachtet der HI-Subtypen geht die Krankheit mit einer progredienten Verschlechterung der Leistungsfähigkeit einher [3]. Die körperliche Belastbarkeit ist als Prädiktor für Mortalität und Komplikationen wie die akute Dekompensation weit verbreitet. Die Patienten können anhand der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation stratifiziert werden [11]. Mit abnehmender Belastbarkeit steigt die Ein-Jahres-Mortalität, von 5-10% im Stadium zwei (Luftnot bei moderater körperlicher Anstrengung wie dem Treppensteigen von über 2 Stockwerken) bis zu 70% im Stadium vier (Ruhedyspnoe) [11]. Die Belastungsintoleranz muss dabei primär kardialer Ursache sein. Die häufigsten Todesursachen sind von den Subpopulationen der Herzinsuffizienten abhängig. So sind kardiovaskuläre Ereignisse wie Rhythmusstörungen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der HFrEF-Gruppe führend, während Patienten mit HFpEF häufiger an nicht-kardiovaskulären Ursachen versterben [15].

1.2. Therapieoptionen der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz

10-15% der Patienten mit neu diagnostizierter HI schreiten innerhalb von drei Jahren zu einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung voran [2]. Fortgeschrittene HI beschreibt eine refraktäre Symptomlast trotz maximal ausgereizter konservativer Therapie. Sie ist gekennzeichnet durch i) persistierende Luftnot bei leichter körperlicher Belastbarkeit (NYHA III-IV), ii) laborchemische und bildgebende Nachweise einer kardialen Dysfunktion, iii) wiederkehrende Episoden systemischer

und pulmonaler Hyperhydratation, die intensiver diuretischer Therapie oder Krankenhausaufenthalte bedürfen, iv) objektivierte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit im Sechs-Minuten-Gehtest oder in der Spiroergometrie [16]. Werden diese Kriterien erfüllt, ist eine Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum für fortgeschrittene HI empfohlen, um weiterführende Maßnahmen zu evaluieren [17]. Im fortgeschrittenen Stadium ist das Überleben stark reduziert und häufige Hospitalisationen verursachen hohe finanzielle und personelle Kosten in der Versorgung dieser Patienten [18]. Das Ein-Jahres-Überleben von Patienten mit fortgeschrittener HI wird in verschiedenen Studien auf ungefähr 60% geschätzt [19].

Die hauptsächlichen Therapiezeige für Patienten mit fortgeschrittener HI sind i) eine HTx, ii) mechanische Kreislaufunterstützung (mechanical circulatory support = MCS), iii) palliative Konzepte. Diese Aufzählung ist stark vereinfacht und bildet nicht die Komplexität in der Behandlung dieser Patienten ab, beispielsweise können Patienten zuerst mittels MCS versorgt werden und anschließend eine HTx erhalten. Andererseits ist nicht jeder Patient geeignet für eine HTx oder MCS. Genauere Kriterien für die sogenannte Listung, deren Erfüllung eine HTx ermöglicht, werden beispielsweise von der International Society for Heart and Lung Transplantation aufgeführt [20]. Die Evaluation der verschiedenen Möglichkeiten und Auswahl patientengerechter Therapien ist eine der Hauptaufgaben in spezialisierten Zentren [16, 17].

Mit einem medianen Überleben von 12 Jahren nach Transplantation stellt die HTx die lebensverlängernde Therapie der Wahl für die fortgeschrittene HI dar [21]. Die große Anzahl an Menschen mit HI bedingt, dass die Nachfrage das Angebot an Spenderorganen überschreitet. 2023 wurden in Deutschland 330 HTx durchgeführt, trotzdem warteten Ende des Jahres noch 690 Menschen mit terminaler HI auf ein passendes Herz [22]. Das Ein-Jahres- und Drei-Jahres-Überleben von Menschen auf der HTx-Warteliste wird mit 67,8% bzw. 48.8% angegeben[23]. Die Lebenserwartung dieser Patientengruppe verdeutlicht, dass der Organmangel ein großes Problem in der Versorgung darstellt, weil viele Patienten nicht lange auf ein Organ warten können.

Eine alternative Therapie stellen MCS-Systeme dar, bei dem implantierbare Pumpsysteme für den linken, rechten, oder beide Ventrikel chirurgisch implantiert werden. Die Unabhängigkeit von Spenderorganen macht diesen Ansatz attraktiv, die Langzeitergebnisse sind aber im Hinblick auf Lebensqualität und Mortalität bislang schlechter als die der HTx und die längerfristige Daten für neuere Modelle noch nicht

vorhanden [24]. Vielversprechende neue Entwicklungen sind in den letzten Jahren im Gebiet des MCS aufgetreten und haben das Überleben von Patienten mit fortgeschrittener HI verbessert [23, 25].

Die HTx birgt neben ihren Vorteilen auch erhebliche Risiken. Aufgrund der Invasivität des Eingriffes und der immunsuppressiven Nachbehandlung muss die Indikation gründlich geprüft werden und mit den Komorbiditäten des Patienten in Einklang stehen [20]. Häufige Komorbiditäten von Patienten mit fortgeschrittener HI, die absolute oder relative Kontraindikationen für eine HTx darstellen, sind beispielsweise ein postkapillärer pulmonaler Hypertonus, periphere und zerebrale Gefäßkrankheiten, chronische pulmonale Erkrankungen, hohes Alter und Gebrechlichkeit, eine Substanzabhängigkeit oder eine ausgeprägte Adipositas [20]. Oft sind diese Komorbiditäten zumindest teilweise reversibel und müssen vor einer HTx optimiert werden. Neben dem Aspekt der Operabilität ist das langfristige Outcome maßgeblich von den Schäden der chronischen Abstoßungsreaktion auf das Transplantat und den unerwünschten Nebenwirkungen der iatrogenen Immunsuppression abhängig [26]. Die Transplantatvaskulopathie/Chronische Allograft-Vaskulopathie, akute oder reaktivierte chronische Infektionen, Malignome, akute Transplantatabstoßung und Niereninsuffizienz limitieren die Lebenserwartung nach HTx [26]. Dementsprechend stellen Komorbiditäten, die das Risiko dieser Komplikationen potenzieren, relative Kontraindikationen für eine HTx dar.

Wie aus diesen Aspekten ersichtlich wird, ist die Behandlung der fortgeschrittenen HI komplex. Die HTx verspricht Heilungspotential für ein tödliches Krankheitsbild, durch die Invasivität der Prozedur und Nachsorge beinhaltet sie aber auch eine hohe körperliche und psychische Belastung für die Patienten und ihre Familien. Um Patienten und Ärzte bestmöglich zu informieren, sowie vor dem Hintergrund der Organknappheit, ist eine möglichst genaue Einschätzung des individuellen Risikos von HTx-Kandidaten bei der Therapiewahl erstrebenswert.

Die präoperative Bestimmung von Biomarkern zur detaillierteren Risikostratifizierung vor Operationen ist für Patienten mit ernsthaften Komorbiditäten sinnvoll [27]. Patienten, die eine HTx erhalten sollen, fallen per Definition in diese Kategorie. Es existieren bereits mehrere multiparametrische Risikomodelle für die postoperative Sterblichkeit oder einen „graft-loss“ nach HTx [28-33]. Die häufigsten verwendeten Biomarker in diesen Modellen sind die Serum-Bilirubin-Konzentration und das Serum-

Kreatinin als Marker für Leber- und Nierendysfunktion. Folgend soll die CAR als in diesem Kontext neuer Biomarker näher vorgestellt werden.

1.3. Die C-reaktives-Protein/Albumin-Ratio

Die CAR wurde erstmals 2009 in einer Studie zur Risikoevaluation in der Notaufnahme bei chronisch erkrankten Patienten erwähnt [34]. Die Autoren konstruierten die CAR als kombinierten Marker für Inflammation und Erkrankungsschwere. Im Folgenden korrelierte eine erhöhte CAR besser als ihre einzelnen Bestandteile C-reaktives-Protein (CRP) und Albumin mit der Mortalität und stellte einen unabhängigen Prädiktor für Mortalität im gleichen Krankenhausaufenthalt dar. Dabei war die CAR typischerweise bei Patienten mit akuter Exazerbation einer chronischen Erkrankung erhöht, während Patienten mit plötzlichem Tod aufgrund von beispielsweise thromboembolischen Ereignissen normale CAR-Werte aufwiesen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die CAR ein chronisch erkranktes Patientenkollektiv identifiziert, wobei der CAR-Wert mit der Schwere der Erkrankung korreliert. In den darauffolgenden Jahren wurden die prognostischen Eigenschaften der CAR in zahlreichen klinischen Szenarien untersucht. Im perioperativen Rahmen konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte CAR über eine große Bandbreite an chirurgischen Eingriffen und Grunderkrankungen mit der Mortalität assoziiert ist, vor allem in der onkologischen Chirurgie[35-38] [39], aber auch bei nicht-onkologischen Eingriffen [40, 41]. Für den Transplantationsbereich existieren Arbeiten zur Lebertransplantation, Nierentransplantation und Knochenmarkstransplantation, in denen eine erhöhte CAR ebenfalls mit einer schlechteren Prognose assoziiert war[42-45]. Auch die kardiovaskuläre Gesundheit und das atherothrombotische Risiko von Patienten korrelieren mit der CAR[46-49]. Zwei Meta-Analysen untersuchten die CAR in ihrer Vorhersagekraft für die Schwere und die Mortalität bei Coronavirus-19-Infektionen, beide fanden eine eindeutige positive Korrelation [50, 51].

Zusammenfassend ist die Beständigkeit eindrücklich, mit der die CAR in verschiedensten klinischen Szenarien Patientenkollektive identifizieren kann, die ein erhöhtes Risiko für komplikative Verläufe und Tod tragen. Sie kombiniert als zusammengesetzter Biomarker inflammatorische sowie nutritive und funktionale Aspekte des Zustandes des Patienten. Im Folgenden soll auf die zwei Komponenten CRP und Albumin genauer eingegangen werden, um die CAR besser zu beschreiben.

1.4. C-reaktives Protein

CRP ist ein in der Leber synthetisiertes Akute-Phase-Protein mit vielfältigen Funktionen und Wirkorten im Körper, unter anderem die Bindung an Phosphocholine wie das Kohlenhydrat-Antigen der Kapsel von *Streptokokkus pneumoniae* oder an körpereigene geschädigte Zellen über Zellmembranbestandteile oder DNA-Fragmente [52]. Es besitzt ein Molekulargewicht von 115 Kilodalton und besteht aus fünf identischen Untereinheiten, die zu einem zyklischen Pentamer mit einer zentralen Pore zusammengelagert sind [53]. Struktur und vor allem Funktion des Proteins sind phylogenetisch sehr stark konserviert, was ihm eine wichtige Rolle im tierischen Organismus zuspricht [53]. Die CRP-Synthese in der Leber wird reguliert über proinflammatorische Zytokine, vor allem das Interleukin-6, die bei einer Vielzahl von pathologischen Zuständen wie Infektion, Autoimmungeschehen oder Trauma ausgeschüttet werden. In Folge steigt die CRP-Konzentration proportional zur Intensität der Interleukin-Ausschüttung und Ausmaß des Stressors an und kann bis zu tausendfache Spiegel des Ausgangsniveaus erreichen [53]. Aus diesem Grund ist es ein sensitiver, aber unspezifischer Biomarker für systemische Inflammation [54]. CRP kann nach Opsonierung eines Pathogens das Komplementsystem oder Phagozyten über ihren Fc-Rezeptor aktivieren. Darüber hinaus verzögert es die Apoptose von neutrophilen Granulozyten und fördert deren Interaktion mit dem Endothel in entzündetem Gewebe und wirkt so proinflammatorisch [53]. Patienten mit chronischer HI weisen erhöhte zirkulierende, inflammatorische Biomarker auf und eine pathologische Inflammation lokal am Herz oder systemisch ist neben neurohumeralen Kompensationsmechanismen als treibende Kraft hinter einer sich verschlechternden HI in einigen experimentellen Studien nahegelegt worden [55]. CRP kann einen prognostischen Wert bei Patienten mit HI aufweisen [56]. Seit längerem ist bekannt, dass CRP neben seiner Rolle als opsonierendes Plasmaprotein auch atherogene und prokoagulatorische Eigenschaften besitzt. So kann es beispielsweise bei bereits niedrigen Konzentrationen eine endotheliale Dysfunktion über Inhibition der endothelialen Stickstoff-Sauerstoff-Synthase induzieren [57]. Werte unter 0,3mg/dl gelten als normal, während Werte zwischen 1mg/dl und 10mg/dl als leicht erhöht anzusehen sind [54]. Erhöhte inflammatorische Biomarker, darunter auch CRP, wurden in der Literatur bereits als mögliche Prädiktoren für postoperative Komplikationen bei kardiochirurgischen Operationen erwähnt [58, 59]. Diesen prädiktiven Wert nimmt CRP

auch bei nicht kardiochirurgischen Operationen ein [60]. Auch geringe Erhöhungen des CRP sind bereits mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [58-60]. Erhöhte CRP-Werte können das Risiko für eine akute zelluläre Abstoßung innerhalb der ersten 30 Tage nach HTx erhöhen [61]. Des Weiteren weisen HTx-Empfänger mit erhöhten präoperativen CRP-Spiegeln ein vermindertes Drei-Jahre-Überleben auf [62]. Interessanterweise konnte in einer Studie an Patienten, die eine Nierentransplantation erhielten, ein höheres präoperatives CRP mit einem erhöhten Risiko für einen postoperativ neu einsetzenden Transplantations-Diabetes-Mellitus assoziiert werden [63], was die metabolischen Komplikationen bei systemischer Inflammation unterstreicht.

Patienten mit erhöhten CRP-Spiegeln scheinen folglich diversen erhöhten gesundheitlichen Risiken ausgesetzt zu sein, sei es eine beschleunigte Verschlechterung einer HI, die Entwicklung einer Atherosklerose, metabolische Dysfunktion oder eine durchschnittlich höhere Rate an postoperativen Komplikationen.

1.5. Albumin

Der zweite Bestandteil der CAR ist das Serum-Albumin. Albumin kommt in der höchsten Konzentration aller Plasmaproteine im menschlichen Blut vor, durchschnittlich 4,2 g/dl, und ist entscheidend für die Aufrechterhaltung des intravasalen onkotischen Drucks [64]. Es wird ausschließlich in der Leber synthetisiert, täglich 10-15 g bei Erwachsenen, und nimmt eine Reihe von Funktionen im Organismus ein, unter anderem den Transport von schlecht wasserlöslichen Substanzen im Blut [64]. Hormone, Pharmazeutika, Fettsäuren und viele weitere Moleküle können so erst ihre Zielstrukturen erreichen und wirksam werden [64]. Des Weiteren besitzt Albumin eine intrinsische Esterasen-Aktivität, transportiert positiv geladene Ionen wie Calcium, ist als Antioxidanz an Redox-Reaktionen beteiligt und am „scavenging“ von freien Häm-Molekülen und es spielt eine untergeordnete Rolle im pH-Puffersystem des Bluts [64, 65]. Die Halbwertszeit im Blut beträgt 21 Tage, wobei Albumin in ständigem Austausch zwischen intravasalem und interstitellen sowie intrazellulären Kompartiment über transzytotische Vorgänge steht [64, 65]. Seine Rolle in verschiedenen chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz ist bereits seit längerem Gegenstand intensiver Forschung [64]. Dass erniedrigte Serumalbuminwerte einen prognostisch negativen Stellenwert besitzen [66], ist unter anderem im APACHE-Score („acute physiology and chronic

health evaluation“) berücksichtigt, der zur Prognoseeinschätzung bei kritisch kranken Patienten dient [67]. Patienten mit erniedrigtem Serumalbumin bei Krankenhausaufnahme sind höherer Mortalität sowie Morbidität in Form von längeren Krankenhausaufenthalten und häufigeren Wiedervorstellungen ausgesetzt [68].

Eine Hypoalbuminämie kann durch mehrere Ursachen ausgelöst werden. In den meisten Fällen werden erniedrigte Albuminspiegel nicht nur durch ein vermindertes Gesamtalbumin im Körper verursacht, sondern durch einen veränderten Albuminflux zwischen den Körperkompartimenten aufgrund einer erhöhten kapillären Permeabilität, einem beschleunigten Albuminstoffwechsel (sowohl erhöhte Synthese als auch beschleunigte Degradation vor allem intrazellulär in der Peripherie) und eines vergrößerten Verteilungsvolumens durch eine Expansion des interstitiellen Raums [69]. Dies geschieht meistens im Rahmen einer Inflammation, entweder akut (Trauma, Infektion) oder chronisch (Organdysfunktion, Neoplasie, Inflammation), weshalb Albumin als Anti-Akute-Phase-Protein bezeichnet wird (fallende Konzentration bei akuter Entzündungsreaktion).

Eine extreme Malnutrition kann sich in Form der Armut- und Kinderkrankheit Kwashiorkor manifestieren, bei der eine proteinarme, kohlenhydratreiche Monodiät (Mais, Reis, Maniok) zu erniedrigten Albuminspiegeln führt. Betroffene weisen generalisierte Ödeme als Folge der intravasalen Volumendepletion und aktivierter neurohumeraler Kompensationsmechanismen auf [70]. Dies legt die Verwendung von Albumin als Marker für den Ernährungszustand eines Patienten nahe. Malnutrition, Sarkopenie und Kachexie sind häufige Komorbiditäten der HI, die Prävalenz wird mit circa 20% (Sarkopenie) beziehungsweise 10% (Kachexie) angegeben [71]. Pathophysiologisch existiert eine Reihe von Erklärungsversuchen, unter anderem erhöhte, zirkulierende, inflammatorische Zytokine, pleiotrope Effekte des im Rahmen der HI erhöhten Angiotensin II, katabole Effekte der erhöhten Katecholaminspiegel (Adrenalin und Noradrenalin) sowie ein erhöhter Grundumsatz und einige weitere [72]. In einer Metaanalyse zur Evaluation von Albumin als Ernährungszustandsmarker war der Serumalbumin- und Serumpräalbuminspiegel allerdings kein guter Marker zur Identifikation von Patienten, die mangelernährt waren oder von einer Ernährungsintervention profitiert hätten, abgesehen von extremer Unterernährung ($BMI < 12\text{kg/m}^2$) oder langer Fastenperiode über sechs Wochen [73]. Zu oft wiesen stark untergewichtige, anorektische Patienten noch ein normales Serumalbumin auf

und chronisch kranke Patienten ohne Hinweis auf Mangelernährung eine Hypoalbuminämie [73]. Der diagnostische Wert des Albuminspiegels für eine Malnutrition ist dementsprechend umstritten. Eine erniedrigte Kalorienzufuhr führt bei ansonsten körperlich gesunden Menschen nicht zu einer Hypoalbuminämie [73]. In Kohorten mit erkrankten Patienten liegen allerdings Belege für einen Zusammenhang zwischen Malnutrition und Albuminspiegel vor, auch in herztransplantierten Patienten [74-77]. Eine Unterscheidung zwischen Malnutrition und Inflammation in chronisch erkrankten Patienten erscheint somit schwierig, allerdings liegen additive Effekte nahe.

Bei vielen chronischen Komorbiditäten mit erhöhter systemischer Inflammation kann ein erniedrigter Albuminspiegel nachgewiesen werden [78-82], der wiederum mit der Mortalität korreliert [66, 69]. Auch bei Patienten mit einer HFREF ist eine Hypoalbuminämie mit erniedrigten Überlebenschancen im Ein-Jahres- und Fünf-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum assoziiert [83], genauso wie der kombinierte Effekt von erniedrigter Muskelmasse und Hypoalbuminämie bei Herzinsuffizienten [84]. Auch im Bereich der HTx wurde der Einfluss einer Hypoalbuminämie auf das Outcome untersucht. In der selben Kohorte dieser Arbeit konnten M´Pembele und Roth eine klare Assoziation zwischen postoperativem Serumalbumin nach HTx bei Aufnahme auf der Intensivstation und dem Ein-Jahres-Überleben sowie „days alive and out of hospital“, einem Lebensqualität-Parameter, aufzeigen [85]. Der Einfluss des präoperativen Albuminspiegels auf das peri- und postoperative Outcome wurde bereits ausführlich untersucht. Deutlich erniedrigtes Serumalbumin unter 2,5 g/dl sowie ein Body-Mass-Index unter 20 kg/m² waren unabhängige Prädiktoren für Mortalität und Morbidität in einer Studie an 5168 Patienten, die eine koronare Bypass-Operation erhielten. Body-Mass-Index und Serumalbumin waren dabei nicht miteinander assoziiert [84]. Diese Ergebnisse waren auch multizentrisch nachweisbar [86]. Kato et al. führten eine retrospektive, unizentrische Analyse durch und untersuchten den Einfluss von präoperativer Hypoalbuminämie, definiert als ein Serumalbuminspiegel <3,5g/dl, auf das Ein-Jahres-Überleben von 822 HTx-Empfängern. Zusätzlich analysierten sie die Daten von 13671 HTx-Empfängern aus der UNOS (=united network for organ sharing) -Datenbank. Eine Hypoalbuminämie war hoch signifikant mit gesteigerter Mortalität assoziiert. Die erhöhte Mortalität in der hypoalbuminämischen Gruppe zeigte sich dabei vor allem in der frühen, postoperativen Phase.

Albuminspiegel werden beeinflusst durch die Albuminsyntheserate, den -katabolismus und das Verteilungsverhalten. Im Fall von Patienten mit fortgeschrittener HI auf der Warteliste für eine HTx ist eine Hypoalbuminämie häufig und kann durch mehrere Faktoren ausgelöst werden. In Frage kommen eine systemische Inflammation, Infektion, Leberdysfunktion und Malnutrition, deren Effekte höchstwahrscheinlich in diesem vulnerablen Patientenkontext kumulieren. Da jede dieser Konditionen den Gesundheitszustand eines Patienten beträchtlich verschlechtern kann, ist eine Hypoalbuminämie als unspezifischer, aber sensibler Marker und Prädiktor für unerwünschte Ereignisse anzusehen. Diese Eigenschaft spiegelt sich in der über viele Krankheitsbilder hinweg reproduzierbaren Assoziation zwischen Hypoalbuminämie und gesteigerter Mortalität wider.

1.6. Ziel dieser Arbeit

Diese Arbeit soll einen Beitrag zur präoperativen Risikoevaluation von HTx-Empfängern mithilfe der CRP/Albumin-Ratio liefern. Im Kontext der HTx gibt es noch keine Studien, die die CAR als präoperativen Biomarker für Komplikationen und Mortalität untersuchen. Die primäre Hypothese hierbei ist, dass eine höhere CAR mit einer höheren postoperativen Sterblichkeit nach einem und fünf Jahren assoziiert ist. In zweiter Linie soll der Einfluss der CAR auf die perioperative Morbidität (Notwendigkeit für Organersatzsysteme wie venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung (ECLS), Hämodialyse, mechanische Beatmung, Krankenhausaufenthaltsdauer, Komplikationsraten) untersucht werden.

2. Methoden

2.1. Ethik

Die Arbeit und ihre Methoden entsprechen den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und den Regeln der Guten Klinischen Praxis. Sämtliche Patienten nahmen freiwillig teil und gaben ihre Einwilligung nach entsprechender Aufklärung. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Universität Düsseldorf genehmigt (Ethikvotum/Institutional Review Board approval 5263R/2015104434).

2.2. Studiendesign

Es wurde eine retrospektive Datenerhebung durchgeführt. Alle Patienten, die sich von September 2010 bis Oktober 2023 am Universitätsklinikum Düsseldorf einer HTx unterzogen, wurden für die Studienteilnahme geprüft (n=303). 107 Fälle wiesen lückenhafte Daten der untersuchten Variablen (CRP oder Albumin) auf und konnten nicht ausgewertet werden, sodass sich eine Kohortengröße von 196 Patienten ergab. Alle Daten fielen im Rahmen der Routineversorgung an und wurden aus dem elektronischen und analogen Archiv sowie dem Krankenhausinformationssystem der Universitätsklinik zusammengetragen. Studienrelevante Daten der Herzspender wurden mithilfe der Klinik für Herzchirurgie am Universitätsklinikum Düsseldorf erhoben, die ein laufendes Register hierzu führt. Die Erfassung der Patientenmortalität wurde telefonisch durchgeführt.

Albumin und CRP wurden in allen Fällen im krankenhauseigenen Labor bestimmt. Das Zentrallabor der Universitätsklinik Düsseldorf ist gemäß DIN EN ISO 15189:2014 für die medizinische Laboratoriumsdiagnostik in den Fachgebieten Klinische Chemie sowie Immunologie durch die deutsche Akkreditierungsstelle akkreditiert [87]. Für beide Analyte wurde das Cobas-System der Firma Roche verwendet.

Parameter	analytische Methode	Laborgerät	Normwerte	Messbereich	QK max. Abweichung gem. Richtlinie der BÄK
CRP (mg/dL)	Partikel-verstärkter immunologischer Trübungstest	Roche Cobas pro c703	je nach Fragestellung <0,5 (klinische Infektion) oder bei hsCRP<0,07	0,06 - 35	13.5%
Serum Albumin (g/dL)	Albumin: Farbtest mit Endpunktmethode	Roche Cobas pro c703	3,1- 4,5	0,2 - 6	12.5%
Hämoglobin (g/dL)	SLS-Hämoglobin-Methode	Sysmex XN 9100	Männer 13,5-16,9 Frauen 11,9-14,6	0,0 - 25,0	4.00%
Leukozyten (10⁹/L)	Durchflusszytometrie	Sysmex XN 9100	4,5-12,7	100,01 - 440,00	6.50%
Kreatinin (mg/dL)	Kinetischer Farbtest nach Jaffé	Roche Cobas pro c703	Männer <1,20 Frauen <0,90	0,17- 24.9	11.5%
Laktatdehydrogenase (U/L)	UV-Test nach IFCC	Roche Cobas pro c703	Männer <248 Frauen <247	10 - 1000	9.00%
Natrium (mmol/L)	Ionenselektive Elektroden	Roche Cobas pro ISE neo	135-145	80-180	6.50%
Kalium (mmol/L)	Ionenselektive Elektroden	Roche Cobas pro ISE neo	3,5-4,5	1,5-10,0	8.50%
Bilirubin (mg/dL)	Farbtest Diazomethode (570 nm)	Roche Cobas pro c703	< 1	0,146 - 38.0	22 % für den Bereich 0,1 – ≤ 2 mg/dL. 13 % für den Bereich > 2-30 mg/dL

Tabelle 1: Methoden, Normwerte und Messbereiche des Zentrallabors am Universitätsklinikum Düsseldorf im Zeitraum der Studie

2.3. Statistische Auswertung

2.3.1. Ermittlung des optimalen CAR-Trennwerts

Im ersten Schritt wurde ein optimaler Trennwert anhand der CAR ermittelt. Hierfür wurde eine Receiving-Operator-Characteristic (ROC)-Analyse durchgeführt [88]. Als abhängige Variable wurde hier das Eintreten des Todesfalls innerhalb des Beobachtungszeitraums von fünf Jahren gewählt. Dann wurden die 196 Patienten in eine niedrig-CAR und hoch-CAR-Kohorte anhand des Youden-Index unterteilt. Der Youden-Index wurde gewählt, da er Sensitivität und Spezifität der evaluierten Variable gleich stark berücksichtigt [89]. Eine Gewichtung von Falsch-Negativ-Raten oder Falsch-Positiv-Raten findet nicht statt, sodass der Youden-Index den Trennwert mit der höchsten Richtig-Trefferrate („informed decision“) für einen Parameter darstellt und somit seine Fähigkeit zur Diskrimination unvoreingenommen abbildet.

Die beiden Gruppen wurden im Folgenden verglichen.

Kaplan-Meier-Überlebensanalyse und Log-Rank-Test

Zur Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt [90]. Dieses Verfahren ermöglicht die Schätzung der kumulativen Überlebensrate über einen definierten Beobachtungszeitraum und berücksichtigt dabei auch rechtszensierte Daten, die etwa durch Verlust der Nachverfolgung oder durch noch lebende Patienten am Ende des Nachbeobachtungszeitraums entstehen. Für beide Kohorten wurden Überlebenskurven erstellt und verglichen.

Die Kaplan-Meier-Methode berechnet die Überlebenswahrscheinlichkeit zu jedem Zeitpunkt, an dem ein Ereignis (in dieser Arbeit Todesfall eines Transplantierten) auftritt und multipliziert diese mit den vorherigen Überlebenswahrscheinlichkeiten, sodass eine stufenförmige Kurve entsteht. Dadurch können Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Mortalität zwischen den Gruppen sichtbar gemacht werden.

Zur statistischen Prüfung der Unterschiede zwischen den Überlebenskurven wurde der Log-Rank-Test eingesetzt [91]. Dieser Test vergleicht für jeden Ereigniszeitpunkt die beobachtete Anzahl an Todesfällen in den jeweiligen Gruppen mit der erwarteten Anzahl, die unter der Nullhypothese (kein Unterschied zwischen den Gruppen) zu erwarten wäre. Der Log-Rank-Test gewichtet dabei alle Zeitpunkte gleich, wodurch

insbesondere Unterschiede über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg abgebildet werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Überlebensraten nach 30 Tagen, einem Jahr sowie nach fünf Jahren bestimmt und mit dem Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft. Damit sollte untersucht werden, ob Patienten mit einer hohen CAR im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigen CAR ein signifikant schlechteres Überleben im kurz-, mittel- und langfristigen Verlauf nach HTx aufweisen.

2.3.2. Ermittlung der Effektstärke

Um den unabhängigen Effekt und die Effektstärke der CAR auf die Mortalität zu untersuchen, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Da rechtszensierte Daten durch „loss during follow-up“ erwartbar waren, wurde eine Cox-Regressionsanalyse für proportional hazards gewählt, um die binäre Outcomevariable zu modellieren [92]. Aufgrund der großen Anzahl an unabhängigen Variablen wurde ein Präscreening mittels univariabler Cox-Regression durchgeführt und signifikant mit der Mortalität assoziierte Variablen ($p < 0,05$) wurden in ein multivariablen Modell eingeschlossen [93]. Diese Herangehensweise diene der besseren klinischen Interpretierbarkeit der Ergebnisse und der Reduktion der Dimensionalität des multivariablen Modells, um ein Overfitting zu vermeiden.

Im ersten Schritt wurden mögliche Kandidatenvariablen ermittelt, die statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen hoch-CAR- und niedrig-CAR-Gruppe zeigten. Der p-Wert für kategorielle Variablen wurde mittels Pearson's chi squared test oder Fisher's exact test getestet. Bei besonders kleinen Inzidenzen für eine Variable wurde Yate's correction angewandt. Yate's correction unterschätzt die Differenz zwischen erwarteten und beobachteten Ereignissen und erhöht so den p-Wert. Dies führt zu einer konservativeren Einschätzung des Signifikanzniveaus [94]. Quantitative Variablen wurden mit dem Student's t-test untersucht [95]. T-Teste wurden bilateral durchgeführt und unabhängige Variablen mit einem $p > 0,05$ wurden für die weitere Aufnahme in Regressionsmodelle verworfen.

Im nächsten Schritt wurde die Effektstärke, ausgedrückt als *Hazard-Ratio*, der ermittelten Variablen mit $p < 0,05$ über eine univariable Cox-Regression untersucht. Als abhängige Variable wurde die Einjahres- und Fünfjahresmortalität in zwei

separaten Analysen verwendet. Unabhängige Variablen, die nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert waren ($p > 0,05$) wurden für das multivariable Modell verworfen.

Schließlich wurden die in den ersten beiden Schritten ermittelten Variablen im letzten Schritt in ein multivariables Cox-Modell eingeschlossen, um den unabhängigen Effekt der CAR und ihre Effektstärke zu untersuchen. Um mögliches Confounding durch Kolinearität zu vermeiden, wurden Variablen ausgeschlossen, bei denen eine gegenseitige Abhängigkeit beziehungsweise Vorhersagbarkeit der einen Variable durch die andere vorausgesetzt werden konnte [96]. Dies war notwendig für CRP und Albumin, da diese als Komponenten der CAR sehr starke Kolinearität aufweisen würden. Ebenfalls wurde die Leukozytenkonzentration im Blut und das Auftreten einer Infektion kurz nach der HTx ausgeschlossen, da mit Kolinearität zum präoperativen CRP-Wert gerechnet wurde.

Die Analysen wurden mithilfe GraphPad Prism (Version 4.1) und IBM SPSS Statistics Software (SPSS, Version 28) durchgeführt. Für die Erstellung der Grafiken wurden GraphPad Prism (Version 4.1), Microsoft PowerPoint, IBM SPSS Statistics Software (Version 28) und R Statistical Software (v4.2.2; R Core Team 2022) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Grenzwertoptimierung

Die mediane CAR der gesamten Kohorte betrug 0,18 [Q1 – Q3 Interquartile (IQR) 0,06 – 0,62], bei einem medianen CRP von 0,8mg/dl [IQR 0,3 – 2,3] und medianen Serum-Albumin von 4,1g/dl [IQR 3,5 – 4,4]. Der Trennwert mit dem höchsten Youden-Index in der ROC-Analyse betrug 0,17 mit einer Sensitivität von 0,74 und einer Spezifität von 0,58 (Abbildung 1, Area under the curve = 0,72, 95% Konfidenzintervall (KI) 0,64-0,8). Dementsprechend wurde die Kohorte in zwei Gruppen unterteilt. Es ergab sich eine Gruppe mit niedriger CAR (n=92) mit einer medianen CAR von 0,05 [0,02 – 0,11] und eine Gruppe mit hoher CAR (n=104) mit einer medianen CAR von 0,6 [0,26 – 1,61].

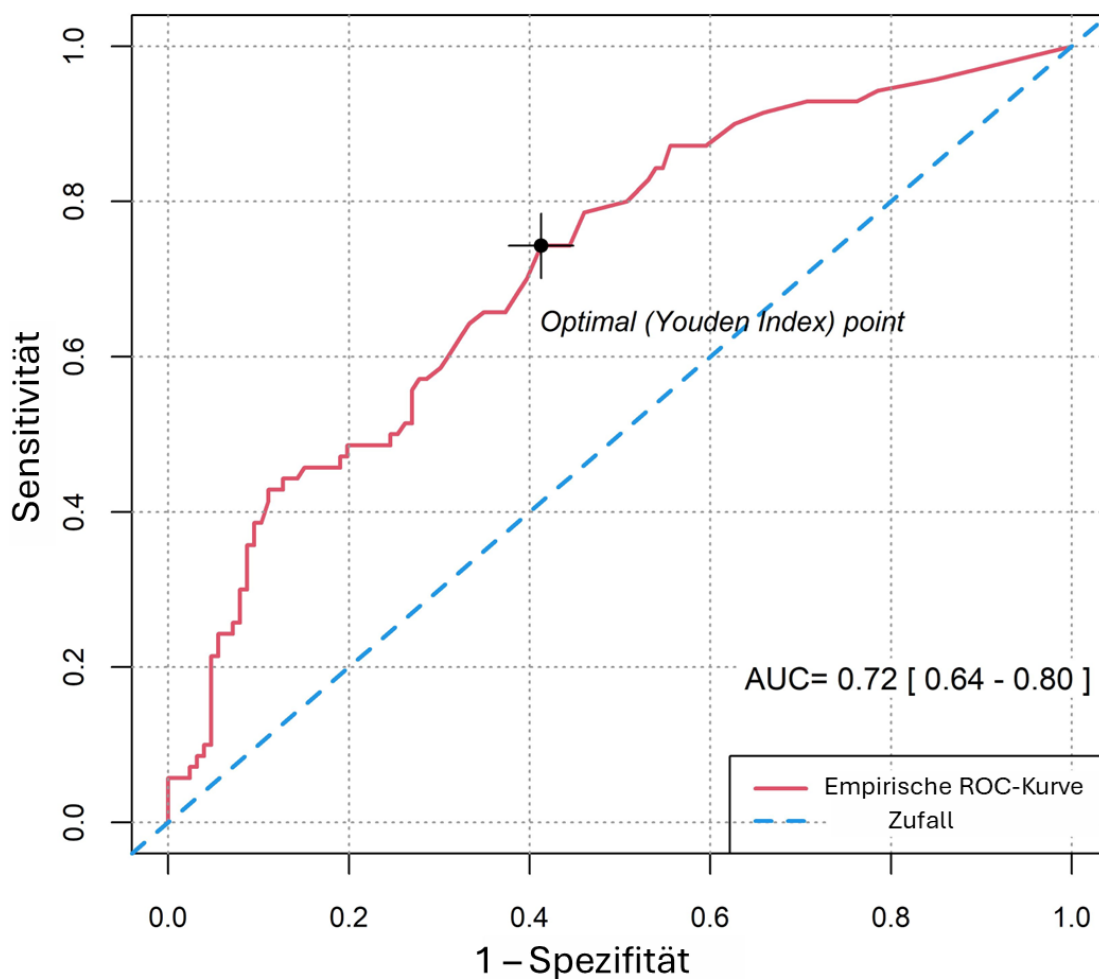


Abbildung 1: ROC-Analyse des Parameters CAR für den Endpunkt Tod innerhalb von 5 Jahren. AUC = 0,72 des Youden-Index-Punktes [KI 0,64 – 0,8]. ROC = receiving operator characteristic, AUC = area under the curve, KI = Konfidenzintervall

Tabelle 2. Präoperative Parameter der Transplantationsempfänger. Empfänger unterteilt in hohe und niedrige CRP/Albumin-Ratio. Kontinuierliche Variablen sind als Median mit Interquartilen (Q1-Q3) angegeben, kategorielle Variablen in Prozent.

Empfänger Baseline	Alle Patienten	Gr 1 low CAR	Gr 2 high CAR	p 1 vs 2
Anzahl	n=196	n=92	n=104	
Alter (a)	57.9 [48.9, 62.0]	59.0 [51.8, 62.0]	56.5 [46.6, 61.0]	0.11
Geschlecht (% männlich)	72.4	73.9	71.2	0.79
Body mass index (kg/m ²)	24.9 [22.2, 28.6]	24.7 [22.0, 28.3]	25.2 [22.2, 28.9]	0.55
Kalkulierte heart mass ratio (%)	0.99 [0.88, 1.11]	0.99 [0.90, 1.10]	0.97 [0.87, 1.12]	0.46
Geschlechtsinkompatible HTx (%)	24.0	20.7	26.9	0.39
Vorangegangener Herzchirurgischer Eingriff (%)	66.8	59.8	73.1	0.07
High-urgency Warteliste (%)	44.9	31.5	56.7	<0.01
Ventricular assist device (%)	50.5	43.5	56.7	0.09
CPR vor HTx (%)	13.0	7.7	17.6	0.07
Hämodialyse vor HTx (%)	7.9	4.4	11.0	0.15
Diabetes mellitus (%)	20.2	15.4	24.5	0.16
Arterielle Hypertonie (%)	56.5	62.6	51.0	0.14
ICM (%)	43.1	38.5	47.1	0.28
Pulmonale Hypertonie (%)	9.3	6.6	11.8	0.32
Laborwerte				
Hämoglobin (g/dl)	11.8 [10.1, 13.6]	13.10 [11.1, 14.2]	10.6 [9.8, 12.2]	<0.01
Kreatinin (mg/dl)	1.2 [1.0, 1.6]	1.2 [1.0, 1.5]	1.3 [1.0, 1.6]	0.38

GFR vor HTx (ml/min)	63.0 [45.0, 82.0]	66.5 [47.8, 81.5]	62.0 [43.0, 82.8]	0.53
Bilirubin (mg/dl)	0.6 [0.4, 1.0]	0.5 [0.3, 0.8]	0.8 [0.5, 1.3]	<0.01
Laktatdehydrogenase (U/L)	259.0 [218.0, 324.0]	249.0 [217.0, 291.0]	273.0 [220.5, 423.0]	0.02
Natrium (mmol/l)	138.0 [136.0, 140.3]	139.0 [138.0, 141.0]	137.0 [135.0, 140.0]	<0.01
Kalium (mmol/l)	4.3 [3.9, 4.6]	4.3 [3.9, 4.6]	4.3 [3.9, 4.6]	0.98
Leukozyten, maximum (10 ⁹ /L)	8.1 [6.5, 10.0]	7.1 [6.0, 8.5]	8.7 [6.9, 11.4]	<0.01
C-reaktives Protein vor HTx (mg/dL)	0.8 [0.3, 2.3]	0.2 [0.1, 0.4]	2.10 [1.0, 5.3]	<0.01
Serum-Albumin vor HTx (g/dl)	4.1 [3.5, 4.5]	4.4 [4.1, 4.7]	3.7 [3.1, 4.2]	<0.01
CRP/Albumin ratio (CAR) vor HTx	0.18 [0.06, 0.62]	0.05 [0.02, 0.11]	0.60 [0.26, 1.61]	<0.01

CPR = kardiopulmonale Reanimation, CAR = C-reaktives Protein/Albumin-Ratio, ICM = ischämische Kardiomyopathie, GFR = glomeruläre Filtrationsrate

3.2. Präoperative Daten der Empfänger

Tabelle 1 zeigt die Basisparameter der Empfängergruppen, aufgeteilt in niedrige und hohe CAR anhand des ermittelten Cut-Off-Wertes von 0,17. Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, geschlechtsinkompatibler Transplantation sowie kalkulierter Heart-Mass-Ratio (die kalkulierte Heart-Mass-Ratio kann eine Größendiskrepanz zwischen Spender- und Empfängerherz vorhersagen, die mit schlechterem Outcome assoziiert ist [97]) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Ebenso waren die erhobenen Komorbiditäten Diabetes mellitus, arterielle Hypertension, ischämische Kardiomyopathie, pulmonale Hypertension, Notwendigkeit einer Hämodialyse, Vorhandensein eines mechanischen linksventrikulären Unterstützungssystems sowie kardiale Voroperationen und der Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation nicht signifikant unterschiedlich verteilt. HTx-Empfänger mit hoher CAR waren allerdings signifikant häufiger über den „high-urgency-status“ gelistet (56,7% vs. 31,5%, $p < 0,01$). Hinsichtlich laborchemischer Parameter ergaben sich mehrere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Gruppe mit hoher CAR wies niedrigere Hämoglobinkonzentrationen im

Blut (10,6g/dl vs. 13,1g/dl, $p < 0,01$) und höhere Leukozytenzahlen (8,7/nl vs. 7,1/nl, $p < 0,01$) auf, außerdem höhere Serumwerte für Laktatdehydrogenase (273U/l vs. 249U/l, $p = 0,02$) und Bilirubin (0,8mg/dl vs. 0,5mg/dl, $p < 0,01$) sowie niedrigere Serumnatriumwerte (137mmol/l vs. 139 mmol/l, $p < 0,01$). Die einzelnen Komponenten der CAR unterschieden sich jeweils zwischen den Gruppen. CRP war höher (2,1mg/dl vs. 0,2mg/dl, $p < 0,01$) und Albumin niedriger (3,7g/dl vs. 4,4g/dl, $p < 0,01$) in der Gruppe mit hoher CAR.

Tabelle 3. Präoperative Donor Parameter. Aufgeteilt nach Zugehörigkeit des jeweiligen Empfängers zur high- oder low-CAR-Gruppe. Kontinuierliche Variablen sind als Median mit Interquartilen (Q1-Q3) angegeben, kategorielle Variablen in Prozent.

Donor Baseline	Alle Patienten	Gr 1 niedrige CAR	Gr 2 hohe CAR	P 1 vs 2
Anzahl	n=196	n=92	n=104	
Alter (a)	45.5 [35.8, 54.0]	45.5 [34.0, 52.0]	45.5 [36.8, 54.0]	0.30
Geschlecht (% männlich)	55.6	59.8	51.9	0.34
Body mass index (kg/m ²)	26.0 [23.0, 28.0]	25.0 [23.0, 28.0]	26.0 [24.0, 28.0]	0.42
LVEF (%)	60.0 [55.0, 65.0]	60.0 [55.0, 65.0]	60.0 [55.0, 65.0]	0.71
CPR vor Hirntod (%)	30.6	34.8	26.9	0.30
Arterielle Hypertonie (%)	46.5	45.8	47.2	1.00
Diabetes mellitus (%)	15.5	14.7	16.2	1.00
Rauchen in der Vorgeschichte (%)	65.8	71.8	60.9	0.20
Alkohol in der Vorgeschichte (%)	40.8	43.9	38.8	0.67
Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte (%)	9.3	8.5	9.9	1.00
Donor Todesursache				0.27
Intrazerebrale Blutung (%)	44.9	45.7	44.2	
Traumatische Kopfverletzung (%)	23.0	27.2	19.2	
Hypoxischer Hirnschaden (%)	15.8	13.0	18.3	
Zerebrovaskuläre Ursache (%)	5.1	2.2	7.7	
Andere (%)	11.2	12.0	10.6	
Laborwerte				
Hämoglobin (g/dl)	9.5 [8.1, 11.8]	9.3 [8.2, 11.4]	9.5 [8.1, 11.9]	0.71

Laktat-Dehydrogenase (U/L)	332.5 553.8]	[246.8, 332.0	332.0 526.0]	[270.0, 333.0	333.0 587.0]	[213.0, 0.28
Natrium (mmol/l)	148.0 153.0]	[142.0, 147.0	147.0 153.0]	[142.8, 149.0	149.0 154.0]	[142.0, 0.80
Kalium (mmol/l)	4.1 [3.8, 4.5]	4.1 [3.8, 4.4]	4.1 [3.8, 4.4]	4.1 [3.8, 4.5]	4.1 [3.8, 4.5]	0.95

CPR = *kardiopulmonale Reanimation*, CAR = *C-reaktives Protein/Albumin-Ratio*, LVEF = *linksventrikuläre Ejektionsfraktion*

3.3. Daten der Spender

Tabelle 2 gibt einen Überblick der Organspender bei niedriger und hoher CAR-Gruppe. In keinem der erhobenen Parameter zeigten sich signifikante Unterschiede. Dies galt sowohl für Körpermaße, Vorerkrankungen und medizinische Anamnese, Herzfunktion, Todesursache und ausgewählte Laborparameter. Es ergab sich somit kein Hinweis auf ein Confounding durch die Qualität des Spenderorgans.

Tabelle 4. Peri- und postoperative Parameter und Morbidität. Aufgeteilt nach CAR. Kontinuierliche Variablen sind als Median mit Interquartilen (Q1-Q3) angegeben, kategorielle Variablen in Prozent.

Outcome und Überleben		Alle Patienten	Gr 1		Gr 2		p 1 vs 2
			niedrige CAR		hohe CAR		
Anzahl		n=196	n=92		n=104		
Absolute	Graft-Ischämiezeit (min)	214.0 [191.0, 239.0]	212.5 [186.0, 237.2]	218.5 [193.8, 242.0]			0.37
	Kalte Graft-Ischämiezeit (min)	151.5 [133.0, 174.0]	150.0 [131.8, 175.0]	153.0 [133.8, 172.5]			0.60
Postoperative							
	Krankenhausaufenthaltsdauer (d)	36.0 [26.0, 49.0]	33.5 [26.0, 46.2]	37.0 [26.5, 56.0]			0.36
	Postoperativer Aufenthalt auf ICU/IMC (d)	17.5 [11.0, 30.0]	16.5 [11.0, 27.2]	21.0 [12.0, 36.0]			0.07
	Mechanische Ventilation (h)	68.0 [24.2, 169.6]	51.0 [23.5, 130.5]	86.0 [28.2, 188.5]			0.04
	Operationsdauer (min)	421.5 [337.0, 512.2]	388.0 [476.0, 476.0]	443.0 [328.0, 552.0]			<0.01
Bluttransfusionen (intraoperativ)							
	Erythrozytenkonzentrate (ml)	2700.0 [1620.0, 4050.0]	2160.0 [1080.0, 3240.0]	3240.0 [1890.0, 4860.0]			<0.01
	Thrombozyten (ml)	880.0 [660.0, 1540.0]	880.0 [660.0, 1320.0]	880.0 [660.0, 1540.0]			0.22
	FFP (ml)	1250.0 [250.0, 2000.0]	1000.0 [500.0, 1750.0]	1375.0 [250.0, 2500.0]			0.15
Bluttransfusionen (postoperativ IMC/ICU)							
	Erythrozytenkonzentrate (ml)	1890.0 [810.0, 4050.0]	1350.0 [810.0, 2700.0]	2430.0 [1147.5, 6210.0]			<0.01
	Thrombozyten (ml)	220.0 [0.0, 880.0]	110.0 [0.0, 715.0]	220.0 [0.0, 1485.0]			0.10
	FFP (ml)	3250.0 [2000.0, 6750.0]	3000.0 [2000.0, 4750.0]	3500.0 [2000.0, 10312.5]			0.10
Postoperative Komplikationen							

Tabelle 4. Peri- und postoperative Parameter und Morbidität. Aufgeteilt nach CAR. Kontinuierliche Variablen sind als Median mit Interquartilen (Q1-Q3) angegeben, kategorielle Variablen in Prozent.

Infektion/Sepsis (%)	24.0	14.1	32.7	<0.01
Abstoßungsreaktion (%)	9.2	9.8	8.7	0.98
Hämodialyse post HTx (%)	58.9	52.1	63.9	0.17
Re-Sternotomie post-HTx (%)	26.0	22.8	28.8	0.43
ECLS post HTx (%)	28.6	17.4	38.5	<0.01
Postoperative Todesursachen (bis 5 Jahre post HTx)				0.03
Maligne Neoplasie (%)	7.6	5.9	8.2	
Blutung (%)	6.1	0.0	8.2	
Neurologisches Ereignis (%)	18.2	29.4	14.3	
Primäres Graft-Versagen (%)	12.1	0.0	16.3	
Abstoßung (%)	6.1	17.6	2.0	
Sepsis/Infektion (%)	37.9	47.1	34.7	
Andere (%)	12.1	0.0	16.3	
CAR = C-reaktives Protein/Albumin-Ratio, ICU = Intensivstation, IMC = Überwachungsstation, FFP = Plasmatransfusion, ECLS = venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung				

3.4. Peri- und postoperatives Outcome

Tabelle 3 zeigt peri- und postoperative Outcomeparameter der beiden Gruppen. Eine hohe CAR war signifikant assoziiert mit längerer Beatmungspflichtigkeit (86 vs. 51 Stunden, $p=0,04$) und Operationsdauer (443 Minuten vs. 388 Minuten, $p < 0,01$), vermehrter Transfusion von Erythrozytenkonzentraten peri- (3240ml vs. 2160ml, $p < 0,01$) und postoperativ (2430ml vs. 1350ml, $p < 0,01$), einem höheren Risiko für postoperative Infektion und Sepsis (32,7% vs. 14,1%, $p < 0,01$) und für den postoperativen Bedarf einer mechanischen Kreislaufunterstützung (38,5% vs. 14,7%,

p<0,01). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Graft-Ischämiezeit, Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer oder transfundiertem Volumen an Thrombozyten oder Plasma. Auch Abstoßungen über 1R nach der Banff-Klassifikation, postoperatives Nierenversagen mit Notwendigkeit der Hämodialyse oder eine Resternotomie waren gleich häufig in beiden Gruppen.

Diese Unterschiede im postoperativen Verlauf spiegeln sich in einer ungleich verteilten Sterblichkeit und Todesursachen wider. Alle Patienten, die postoperativ an einer primären Graft-Dysfunktion verstarben, wiesen eine hohe CAR auf. Gleiches galt für die Patienten, die an einer postoperativen Blutung verstarben.

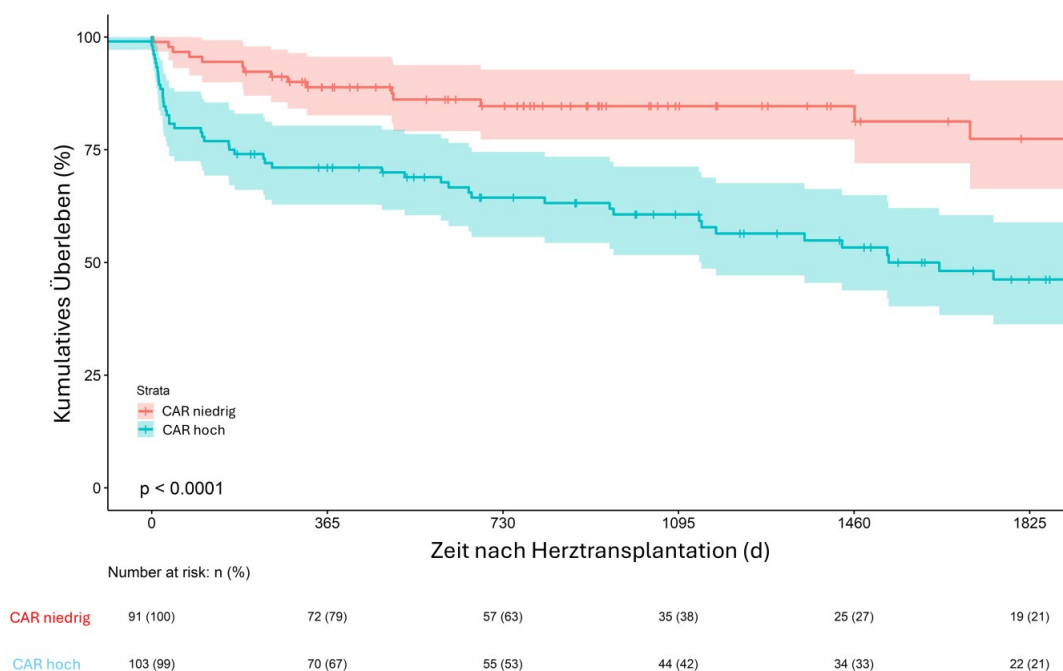


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für Todesfall innerhalb von 5 Jahren. Verglichen werden Patienten mit hoher und niedriger CRP/Albumin-Ratio. CRP = C-reaktives-Protein

Abbildung 2 zeigt die Überlebensfunktion der beiden Patientengruppen, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war für Patienten in der low-CAR-Gruppe zu jeder Zeit höher. Die Überlebenskurve von Patienten mit hoher CAR war gekennzeichnet durch einen schnellen Abfall während der frühen postoperativen Phase. Diese Mortalitätsdifferenz blieb über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum bestehen und glich sich nicht wieder an. Ungefähr 6 Monate postoperativ zeichnete sich ein abflachender Verlauf der Kurve der high-CAR-Gruppe ab, trotzdem verlief sie bis zum 5-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum steiler als die der low-CAR-Gruppe. Ein Jahr nach HTx betrug die

Überlebenswahrscheinlichkeit für low-CAR-Patienten über 90%, hingegen nur 75% für high-CAR-Patienten. Im 5-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum war die Differenz noch höher mit ungefähr 80% Überlebenswahrscheinlichkeit für low-CAR-Patienten und circa 50% für high-CAR-Patienten. Diese Unterschiede in der Überlebensfunktion waren statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

3.5. Effektstärken

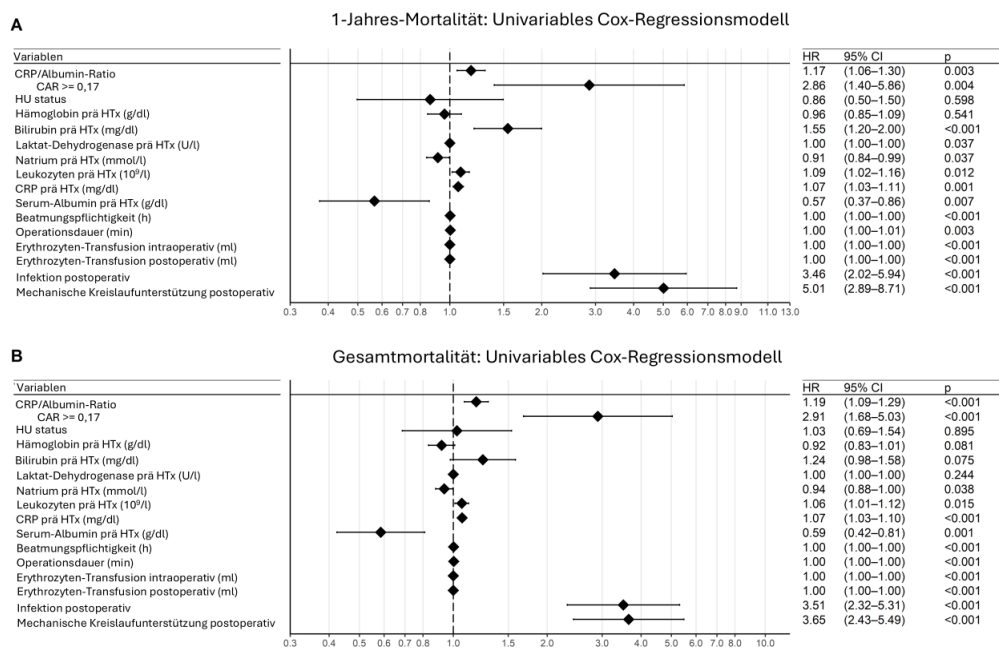


Abbildung 3: Univariable Cox-Regressionsanalyse. Angegeben sind die Effektstärken der Prädiktoren als HR, zugehörige Konfidenzintervalle und der p-Wert. HR = Hazard-Ratio, CRP = C-reaktives Protein, CAR = CRP/Albumin-Ratio, HU = high-urgent, HTx = Herztransplantation

Die univariable Cox-Regression für Ein-Jahres- und Gesamtmortalität ist in Abbildung 3 zu sehen. Verwendet wurden Baseline-Parameter, die statistisch signifikante unterschiedliche Verteilungen in den beiden Gruppen zeigten. Dabei ergab sich für den per ROC-Analyse gewählten Cut-Off-Wert von 0,17 eine Hazard-Ratio (HR) von 2,86 (1-Jahres-Mortalität, 95% KI 1,4 – 5,86, $p = 0,004$) und 2,91 (5-Jahres-Mortalität; 95% KI 1,68 – 5,03, $p < 0,001$). Neben der CAR waren auch andere Parameter signifikant mit der Mortalität assoziiert. Den größten Effekt hinsichtlich der HR schienen eine postoperative Infektion (HR 3,46 und 5,01) und der Bedarf einer ECLS auszuüben (HR 3,51 und 3,65). Des Weiteren waren Leukozyten (HR 1,09 und 1,07) und CRP leicht mit der Mortalität assoziiert (HR 1,06 und 1,07). Eine inverse Assoziation zur Mortalität

zeigte sich für das Serum-Albumin und -Natrium (HR 0,57 und 0,91 beziehungsweise 0,59 und 0,94).

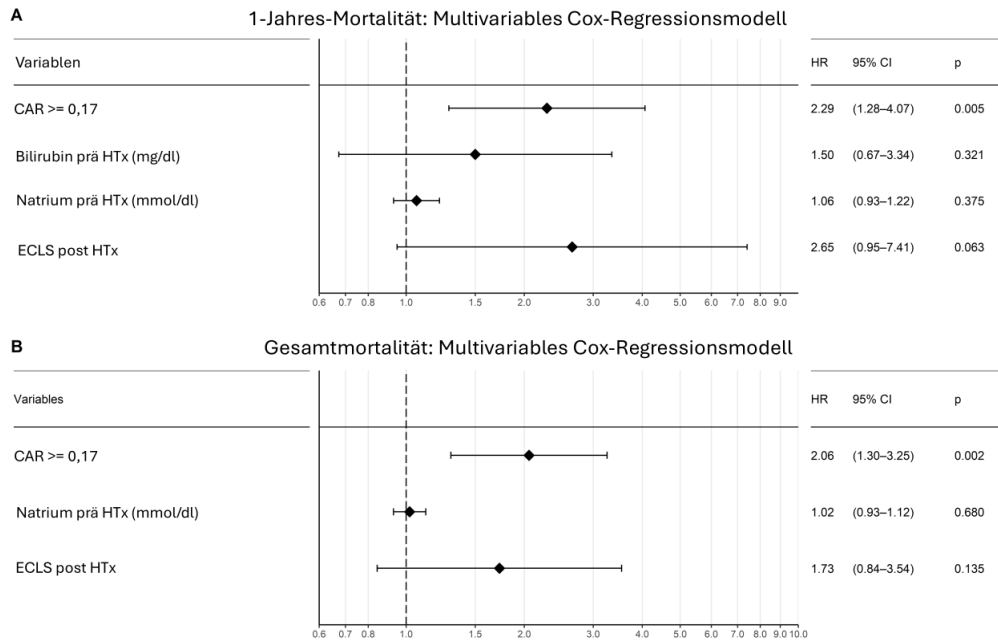


Abbildung 4: Multivariable Cox-Regressionsanalyse. Angegeben sind die Effektstärken als HR, Konfidenzintervalle und p-Werte. HR = Hazard-Ratio, CRP = C-reaktives-Protein, CAR = CRP/Albumin-Ratio, HTx = Herztransplantation.

Im multivariablen Modell veränderten sich die Effektstärken erwartungsgemäß. Eingeschlossen wurden CAR, Bilirubin, Natrium und Notwendigkeit einer ECLS. Leukozytenspiegel, Auftreten einer Infektion, CRP und Albumin wurden aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden Kolinearität mit der CAR nicht in das multivariable Modell eingeschlossen [96]. Eine hohe CAR zeigte sich weiterhin als unabhängiger Prädiktor von gesteigerter Mortalität nach HTx. Dabei war sie der einzige Prädiktor, dessen Konfidenzintervall der HR komplett über eins lag.

4. Diskussion

Die CAR hat sich in diversen Krankheitszuständen als prädiktiver Marker für eine erhöhte Mortalität bewiesen, von infektiologischen zu hämato-onkologischen Grunderkrankungen und im perioperativen Kontext. Bei der HTx war dieser Marker bisher noch ungetestet. Diese Arbeit sollte die CAR als prognostischen Marker in der HTx evaluieren. Um diese Frage zu untersuchen, wurde eine retrospektive Kohortenstudie in einem Studienzeitraum von zwölf Jahren an 196 HTx-Patienten mit vollständigen Daten zur CAR durchgeführt.

4.1. Erhöhte Sterblichkeit von Patienten mit hoher CAR

Abbildung zwei (Kaplan-Meier-Kurve) zeigt, dass die Kohorte mittels eines CAR-Grenzwerts von 0,17 in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Hazard- und Überlebensraten eingeteilt werden konnte. Dieser Überlebensunterschied war statistisch signifikant, sowohl für 30 Tage (84% vs. 99% , $p < 0,01$), ein Jahr (70% vs. 88 , $p < 0,01$) und fünf Jahre (78% vs. 51% , $p < 0,01$) Beobachtungszeit nach HTx. Bereits im ersten postoperativen Monat , also während des initialen Krankenhausaufenthaltes nach HTx, wurde ein Unterschied im Überleben deutlich und die Diskrepanz der Hazardraten beider Gruppen war während dieser frühen postoperativen Periode am ausgeprägtesten. Univariable und multivariable Cox-Regression identifizierten eine CAR größer 0,17 als signifikanten und unabhängigen Prädiktor für erhöhte Sterblichkeit nach einem und nach fünf Jahren. Die Gruppe mit niedriger CAR wies vergleichbare Überlebensraten zu anderen HTx-Kohorten in der Literatur auf, während die Gruppe mit hoher CAR reduziertes Überleben zeigte [98, 99]. Patienten mit erhöhter CAR präsentierten sich somit als Risikogruppe, vor allem in der frühen postoperativen Phase. Im Folgenden sollen die Ergebnisse und mögliche Gründe für die Übersterblichkeit in dieser Gruppe diskutiert werden.

4.1.1. Gegenüberstellung der Patienten mit hoher und niedriger CAR

4.1.1.1. Donoreigenschaften

Die Spender der beiden Gruppen wiesen ein ähnlich verteiltes Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Laborwerte und Risikofaktoren auf. Ebenso ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Todesursachen der Donoren der jeweiligen Gruppe. Unterschiede hinsichtlich der Allograft-Qualität waren somit eine

unwahrscheinliche Ursache für die Überlebensdifferenz der beiden Gruppen. Ebenso waren Gender- und Sizing-Mismatch gering und nicht signifikant unterschiedlich.

4.1.1.2. Präoperative Charakteristika

Die Blutspiegel von Hämoglobin, Bilirubin, Laktatdehydrogenase (LDH), Natrium und Leukozyten unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen.

HTx-Empfänger mit hoher CAR wiesen im Durchschnitt leicht anämische Hämoglobinwerte auf (10,6g/dl, IQR 9,8 – 12,2), während jene mit niedriger CAR Hämoglobinkonzentrationen im Normbereich aufwiesen (13,1, IQR 11,1 – 14,2). Eine Anämie ist eine häufige Komorbidität bei chronischen Erkrankungszuständen wie chronischen Infektionen, Malignomen, Autoimmunerkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen („anemia of chronic disease“ oder „anemia of inflammation“) [100]. Die Prävalenz der Anämie in Kohorten mit HI wird zwischen 10% und 70% angegeben [101] und herzinsuffiziente Patienten mit Anämie weisen eine erhöhte Sterblichkeit auf [102]. Aus diesem Grund kann die Anämie bei HI als Marker für Erkrankungsschwere und Zeichen eines größeren Spektrums an unterliegenden, pathophysiologischen Prozessen gewertet werden [103]. In der Pathogenese der Anämie bei HI sind regelmäßig folgende Vorgänge beteiligt: i) Malnutrition, ii) mikroskopische gastrointestinale Blutungen bei häufiger koinzidenteller Thrombozytenhemmung und/oder Antikoagulation, iii) erhöhte inflammatorische Zytokine, die über die Hochregulation vom hepatischen Protein Hepcidin die gastrointestinale Eisenresorption reduzieren, iv) eine renale Anämie durch Minderproduktion von Erythropoietin bei konkomitanter Niereninsuffizienz, sowie v) eine RAAS-vermittelte Hämodilution [103]. Es ist zu vermuten, dass bei Patienten mit erhöhter CAR eine höhere Last dieser pathophysiologischen Vorgänge und als Zeichen davon eine Anämie zum Zeitpunkt der Transplantation bestand. Für gesteigerte proinflammatorische Zytokinspiegel in der Gruppe mit hoher CAR sprechen ebenfalls die erhöhten CRP-Spiegel (2,1mg/dl vs. 0,2mg/dl, $p < 0,01$) und Leukozyten (8,7/nl vs. 7,1/nl, $p < 0,01$). Eine präoperative Anämie vor herzchirurgischen Eingriffen ist ein unabhängiger Risikofaktor für diverse postoperative Komplikationen, den Erhalt von Erythrozytenkonzentraten, eine verlängerte Krankenhausverweildauer und eine gesteigerte Mortalität [104]. Dieser Effekt trat hier speziell auch im Rahmen der HTx auf (3140 ml vs. 2160 ml transfundierte Erythrozytenkonzentrate während der initialen Transplantations-OP und 2430 ml vs. 1350 ml während des postoperativen

Intensivstationsaufenthalts) und könnte Patienten mit hoher CAR zu postoperativen Komplikationen prädisponiert haben.

Das durchschnittliche Bilirubin war ebenfalls signifikant höher bei Patienten mit erhöhter CAR (0,8 mg/dl vs. 0,5 mg/dl, $p < 0,01$). Trotz der statistischen Differenz der beiden Gruppen liegen beide Durchschnittswerte im Normbereich für Bilirubin. Erhöhte Bilirubin-Werte können infolge eines gesteigerten Umsatzes von Hämoglobin (Hämolyse), verminderter hepatischer Metabolisierung oder biliärer Exkretion auftreten [105]. Ein häufiger Grund für erhöhte Bilirubin-Spiegel bei Patienten mit fortgeschrittener HI ist eine Leberdysfunktion, verursacht durch venöse Kongestion [106]. Auf die Prävalenz der kongestiven Hepatopathie bei HTx-Kandidaten wurde bereits in der Einleitung näher eingegangen. Eine kongestive Hepatopathie ist häufig bei HTx-Kandidaten zu finden (29%) und ein erniedrigter Albumin-Bilirubin-Quotient stellt ebenfalls einen prognostischen Marker für das Überleben nach HTx in Patienten mit kongestiver Hepatopathie dar [106]. Eine ausgeprägte Leberdysfunktion oder Zirrhose in der Gruppe mit erhöhter CAR ist zwar auszuschließen, da eine isolierte HTx kontraindiziert ist bei konkomitanter Leberzirrhose [20], allerdings mag eine erhöhte Prävalenz von kongestiver Hepatopathie in den Patienten mit erhöhter CAR vorgelegen haben. Für weiterführende Aussagen zur Ursache einer Hyperbilirubinämie ist eine Aufschlüsselung des Serum-Bilirubins in konjugiertes und unkonjugiertes Bilirubin notwendig, die standardmäßig vor HTx nicht erhoben wird und deshalb hier nicht vorliegt. Nichtsdestotrotz ist der Bilirubin-Spiegel in allen veröffentlichten Risikomodellen für die präoperative Risikoevaluierung bei HTx enthalten und ein Prädiktor für Mortalität [28-30, 32, 33].

Patienten mit erhöhter CAR trugen häufiger ventricular assist devices (VAD) (56,7% vs. 43,5%, $p = 0,09$). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. In HTx-Kandidaten werden VADs als „bridge-to-transplant“- , „bridge-to-decision“- oder „bridge-to-candidacy“-Lösungen verwendet. Die große Mehrzahl der Patienten erhält ein linksventrikuläres Unterstützungssystem [16, 107]. Diese Patienten sind initial nicht geeignet, um primär über eine Listung mit einer HTx versorgt zu werden. Gründe hierfür sind beispielsweise eine irreversible pulmonale Hypertonie, kürzlich behandelte Malignome, Abhängigkeit von intravenöser Inotropika-Therapie oder kardiogener Schock mit Endorganschäden [16]. Es ist somit von einer ehemals höheren Prävalenz dieser Komorbiditäten in den Patienten mit hoher CAR auszugehen. VADs gehen mit

mehreren möglichen, therapieeigenen Komplikationen und Morbiditäten einher. Hierzu zählen die Notwendigkeit zur Antikoagulation, Thrombosen und Embolien, eine mechanische Hämolyse und Device-Infektionen [16]. Eine Hämolyse wird unter anderem angezeigt durch erhöhte LDH- und Bilirubin-Spiegel im Blut sowie eine Anämie [108, 109]. Es erscheint somit möglich, dass zumindest ein Teil der Patienten an dieser Komplikation eines VADs litt, zumal der Studienzeitraum auch Patienten einschließt, die ältere VAD-Systeme mit höheren Hämolyseraten trugen [110]. Eine „bridge-to-transplant“-Therapie verschlechterte allerdings nicht das Outcome nach HTx in anderen Studien [111, 112].

Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied bestand in den präoperativen Natrium-Werten beider Gruppen. Patienten mit hoher CAR wiesen durchschnittlich niedrigere Natriumspiegel als die jene mit niedriger CAR auf (137mmol/l vs. 139mmol/l, $p < 0,01$). Beide Gruppen zeigten somit normwertige Natriumspiegel. Natriumspiegel und ihre Normwerte müssen allerdings patientenindividuell evaluiert werden. Die geläufigen Normwerte in den meisten Laboratorien spiegeln die empirisch ermittelte Normalverteilung in gesunden Kontrollkohorten wider, beantworten aber nicht die Frage, ab welchem Natriumspiegel im Rahmen einer spezifischen Erkrankung die Mortalität steigt oder interveniert werden sollte [113]. Im Fall der HI ist eine Neigung der Patienten zur Hyponatriämie bekannt. Es existieren mehrere mögliche Pathomechanismen, die bei HI zur Hyponatriämie führen können und das Ausmaß der Hyponatriämie bei Krankenhausaufnahme ist ein Prädiktor für Mortalität [114, 115]. Klassischerweise leiden Patienten mit HI an einer hypervolämen Hyponatriämie mit normalem oder erhöhtem Gesamtnatrium, das durch eine Volumenüberladung und Verteilungsstörung erniedrigt im Serum vorliegt. Der Einsatz von Diuretika, vor allem Thiazid-ähnlichen Substanzen oder eine sequentielle Nephronblockade, erhöhen das Risiko für eine Hyponatriämie weiter. Sehr niedrige Natriumwerte unter 125 mmol/l können durch die erhöhte osmotische Druckdifferenz zwischen Extrazellulärraum und Zytoplasma zu zerebraler Zellschwellung und neurologischen Symptomen führen. Ob geringe Erniedrigungen des Serum-Natrium bereits krankheitsverursachend sind oder nur Surrogat eines derangierten Volumenhaushalts bei HI sein können, ist nicht geklärt [116]. Nichtsdestotrotz gibt es Berichte, dass die Mortalität bei HI bereits ab Natriumwerten unter 140mmol/l bei Krankenhausaufnahme steigt [114]. Erniedrigte Natriumspiegel können somit auf gravierenderen Krankheitsstatus bei HI hinweisen.

Die Nierenfunktion wurde mittels Kreatininspiegel im Blut und daraus errechneter glomerulärer Filtrationsrate (GFR) [117], sowie Häufigkeiten der Hämodialyse in beiden Gruppen berücksichtigt. Hier zeigten sich ähnliche mediane Werte in beiden Gruppen (errechnete GFR 66,5ml/min und 62ml/min, $p = 0,53$; Kreatinin 1,2mg/dl vs. 1,3mg/dl, $p = 0,38$). Eine Hämodialyse war häufiger notwendig in der Gruppe mit hoher CAR (4,4% vs. 11%, $p = 0,15$), jedoch ohne statistische Signifikanz. Auch die Kaliumspiegel wiesen keine Differenzen auf (4,3mmol/l vs. 4,3mmol/l, $p = 0,98$).

Das CRP war bei Patienten mit hoher CAR erhöht im Vergleich zu Patienten mit niedriger CAR (2,1mg/dl vs. 0,2mg/dl, $p < 0,01$). Während der Median der Patienten mit niedriger CAR im Normalbereich für CRP lag, war er bei jenen mit erhöhter CAR über dem Normalbereich angesiedelt. Ein CRP um 2mg/dl ist als moderat erhöht anzusehen [54]. Bereits gering erhöhte CRP-Spiegel, gemessen mittels High-Sensitivity-CRP-Assay, gelten als unabhängiger Risikofaktor bei Patienten mit akuter und chronischer HI [118-120]. Patienten, die sich einer kardiochirurgischen Operation unterziehen, weisen häufig leicht erhöhte CRP-Spiegel auf und das Ausmaß der Erhöhung korreliert mit einem schlechteren Outcome nach der Operation [62, 121-123]. Auch postoperative Infektionen treten häufiger auf bei Patienten, die ein erhöhtes präoperatives CRP zeigen [124]. Ähnlichen prognostischen Wert weist CRP vor nicht-kardialen Operationen auf [60]. Ebenfalls höher waren die präoperativen Leukozyten bei Patienten mit hoher CAR (8,7/nl vs. 7,1/nl, $p < 0,01$), wobei die Mediane beider Gruppen im Normbereich lagen. CRP und Leukozyten sind Marker einer systemischen Inflammation. Erhöhte zirkulierende proinflammatorische Zytokinspiegel (Interleukin (IL)-1-beta, Tumor-Necrosis-Factor-alpha, Interferon-gamma und vor allem IL-6) lösen eine erhöhte CRP-Synthese in den Hepatozyten und eine Leukozytose mit Linksverschiebung sowie Proliferation der leukozytären Vorläuferzellen im Knochenmark aus [125, 126]. Eine systemische Inflammation ist häufig bei Patienten mit HI und kann sowohl Ursache als auch Folge einer HI sein. Das proinflammatorische Milieu kann sich über eine Reihe verschiedener Mechanismen negativ auf diastolische und systolische Funktion auswirken. Hierzu zählen unter anderem endotheliale und mitochondriale Dysfunktion, pathologisches Remodeling und vermehrte kardiale Fibrose sowie die Induktion von Apoptose in Kardiomyozyten, direkte negativ-inotrope Effekte der Zytokine und arrhythmogene Effekte der Zytokine obiger pathophysiologischer Prozesse. Systemische Inflammation ist seit geraumer Zeit Gegenstand intensiver Forschung und Ansatzpunkt neuer Therapien [127-129].

Ebenfalls abhängig von systemischer Inflammation ist der Albuminspiegel im Blut [130].

Die Albuminspiegel im Blut sinken bei Zuständen systemischer Inflammation, weshalb Albumin auch als Anti-Akute-Phase-Protein bezeichnet wird. Eine zentrale Rolle nimmt hierbei das Endothel und seine Reaktion auf proinflammatorische Zytokine ein. Durch eine erhöhte kapilläre Permeabilität, die durch Interleukine wie IL-6 ausgelöst wird, verschiebt sich das Gleichgewicht des Albuminfluxes zwischen Intravasal- und Extrazellulärraum zugunsten des letzteren. Hieraus resultieren eine Hypalbuminämie und durch kolloidosmotische Effekte eine Hypovolämie, mit der typische Symptome einer systemischen Inflammation wie erhöhter Flüssigkeitsbedarf und Ödeme einhergehen [131]. Patienten mit erhöhter CAR wiesen sowohl erhöhte Marker für systemische Inflammation wie CRP und Leukozyten als auch erniedrigtes Albumin auf (3,7g/dl vs. 4,4g/dl, $p < 0,01$). Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Der diagnostische Wert des Albuminspiegels für eine Malnutrition ist umstritten. Eine erniedrigte Kalorienzufuhr führt bei ansonsten körperlich gesunden Menschen nicht zu einer Hypalbuminämie [73]. In Kohorten mit erkrankten Patienten liegen allerdings Belege für einen Zusammenhang zwischen Malnutrition und Albuminspiegel vor, auch in herztransplantierten Patienten [74-77]. Eine Unterscheidung zwischen Malnutrition und Inflammation in chronisch erkrankten Patienten erscheint schwierig, allerdings liegen additive Effekte nahe. Patienten mit erhöhter CAR hatten nachgewiesen einen erhöhten systemischen inflammatorischen Status, der eine Hypalbuminämie bedingt. Gleichzeitig könnte in dieser Kohorte häufiger eine Malnutrition vorgelegen haben. Unabhängig von der Ätiologie sind erniedrigte Albuminspiegel im perioperativen sowie nicht-operativen Rahmen mit gesteigerter Mortalität assoziiert [65, 83-86, 131-134].

Die präoperativ vorliegenden Komorbiditäten beider Gruppen zeichnen ein ähnliches Bild. Obwohl keine statistische Signifikanz vorlag, waren Komorbiditäten wie Hämodialyse (11% vs. 4,4%, $p = 0,15$), Diabetes mellitus (24,5% vs. 15,4%, $p = 0,16$), pulmonale Hypertonie (11,8% vs. 6,6%, $p = 0,32$), der Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation (17,6% vs. 7,7%, $p = 0,07$), VAD (56,7% vs. 43,5%, $p = 0,09$) und Zustand nach kardiochirurgischer Operation (73,1% vs. 59,8%, $p = 0,07$) häufiger in der Gruppe mit hoher CAR. Patienten mit hoher CAR litten ebenfalls häufiger an einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM) (47,1% vs. 38,5%, $p = 0,28$), die als primäre Ätiologie für eine HTx bekanntlich mit schlechterem Outcome einhergeht [135, 136].

Weitere Spekulationen über den Einfluss auf das Outcome der beiden Gruppen nach HTx sind allerdings aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz dieser Unterschiede nicht möglich. Gegebenenfalls würden sich bei größeren Kohorten mit ähnlichem CAR-Grenzwert weitere Unterschiede mit statistischer Signifikanz zeigen.

Patienten mit hoher CAR waren signifikant häufiger „high-urgent“ gelistet (56,7% vs. 31,5%, $p < 0,01$). Obwohl dies ebenfalls einen schwereren Erkrankungsstatus nahelegt, wird der Listungsstatus in der Literatur nicht mit schlechterem Outcome in Verbindung gebracht [137].

Ein Vergleich der präoperativen Charakteristika von Patienten mit hoher und niedriger CAR weist auf eine höhere Krankheitslast bei hoher CAR hin. Diese Patienten zeigten Anzeichen einer stärkeren systemischen Inflammation und Malnutrition sowie Marker für gesteigerten Zellumsatz. Komorbiditäten lagen ebenfalls vermehrt vor, allerdings ohne statistische Signifikanz.

4.1.1.3. Perioperatives Outcome

Kalte und absolute Graft-Ischämiezeit war ähnlich in beiden Gruppen (150min vs. 153min, $p = 0,6$; 212,5min vs. 218,5min, $p = 0,37$). Diese Zeiten waren vergleichbar mit anderen Zentren im Eurotransplant-Raum und innerhalb der allgemein akzeptierten Schwelle von vier Stunden kalter Ischämiezeit [138, 139]. Patienten mit hoher CAR mussten im Durchschnitt eine Stunde länger operiert werden, die Operationszeiten waren signifikant länger in dieser Gruppe (443min vs. 388min, $p < 0,01$). Einige mögliche Erklärungen bieten sich hierfür an. Patienten mit hoher CAR bedurften häufiger einer postoperativen mechanischen Kreislaufunterstützung mittels ECLS (38,5% vs. 17,4%, $p < 0,01$). Diese Raten sind höher als in der Literatur [140, 141], was für häufigere Kreislaufinstabilität und einen schwierigeren Weaning-Prozess von der Herz-Lungen-Maschine spricht. Die postoperative Anlage der ECLS und der kompliziertere Weaning-Prozess könnten die Operationsdauer verlängert haben. Des Weiteren muss die höhere Rate an kardialen Voroperationen und VADs in der Gruppe mit hoher CAR berücksichtigt werden. Re-Sternotomien sind ein bekannter Risikofaktor für verlängerte Operationszeiten, postoperativem Intensivstationsaufenthalt und Krankenhausaufenthaltsdauer post-HTx [142-144]. Auch der intraoperative Bedarf an Erythrozytenkonzentraten ist in der Literatur höher bei Patienten, die sich vor ihrer HTx bereits einer offenen Herzoperation unterzogen hatten. Dieser Effekt trat auch in der Düsseldorfer Kohorte ein, die Gruppe mit hoher

CAR benötigte intraoperativ signifikant höhere Volumina an Erythrozytenkonzentraten (3240ml vs. 2160ml, $p < 0,01$). Hinsichtlich eines mortalitätssteigernden Effektes gibt es widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur [142-144]. Anhand perioperativer Parameter beider Gruppen kann ein komplizierterer intraoperativer Verlauf in Patienten mit hoher CAR vermutet werden, ausgelöst durch kompliziertere Operationsbedingungen durch Verwachsungen nach Voroperationen, größeren Blutverlust und hämodynamische Instabilität nach der Transplantation.

Postoperativ wurden Patienten mit hoher CAR länger mechanisch beatmet (86h vs. 51h, $p = 0,04$), dieser Unterschied war statistisch signifikant. Ebenfalls erhöht war ihr Bedarf an Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate 2430ml vs. 1350ml, $p < 0,01$; Thrombozytenkonzentrate 220ml vs. 110ml, $p = 0,1$; Plasma 3500ml vs. 3000ml, $p = 0,1$). Diese Daten sprechen für einen komplizierteren postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation. Patienten mit hoher CAR wurden auch länger auf der Intensivstation überwacht als Patienten mit niedriger CAR (21 Tage vs. 16,5 Tage, $p = 0,07$). Infektionen und Septitiden traten vermehrt auf bei diesen Patienten (32,7% vs. 14,1%, $p < 0,01$). Diese Rate an Infektionen ist vergleichbar mit anderen publizierten Kohorten, während Patienten mit niedriger CAR geringere Infektionsraten zeigten [145, 146]. Eine erhöhte Neigung zu postoperativen Infektionen bei Patienten mit hoher CAR könnte mit dem verlängerten invasiven Beatmungsbedarf zusammenhängen. Die starke Korrelation zwischen der Dauer einer invasiven Beatmung und dem Auftreten von nosokomialen Infektionen ist bekannt [147]. Infektionen nach HTx gehen mit einer Erhöhung der Sterblichkeit einher [145, 148]. Beide Gruppen zeigten postoperativ zu mehr als 50% einen vorübergehenden Bedarf an Hämodialyse (63,9% vs. 52,1%, $p = 0,17$) ohne statistisch signifikanten Unterschied. Andere publizierte Kohorten zeigen interessanterweise deutlich niedrigere Raten an postoperativer Hämodialyse, jedoch mit ähnlichen 1-Jahres-Überlebensraten wie in der Düsseldorfer Kohorte [149]. Dies legt unterschiedliche Behandlungsverfahren in der unmittelbaren postoperativen Überwachung auf der Intensivstation zwischen verschiedenen HTx-Zentren nahe. ECLS ist mit akuter Nierenschädigung assoziiert und kann diese aggravieren [150]. Die hohe Inzidenz an postoperativer ECLS in der Düsseldorfer Kohorte (38,5% vs. 17,4%, $p < 0,01$) könnte auch die hohe Rate an Nierenersatzverfahren mitbedingt haben. Beide mechanischen Organersatzverfahren mussten bei Patienten mit hoher CAR häufiger angewendet werden, was für einen komplizierteren postoperativen Verlauf spricht.

Akute Abstoßungsreaktionen im postoperativen Verlauf traten selten auf und waren nicht unterschiedlich verteilt (9,8% vs. 8,7%, $p = 0,98$). Die Inzidenz an akuter Abstoßung während des initialen Krankenhausaufenthaltes war ca. 50% niedriger im Vergleich mit aktueller Literatur [151].

Zusammengefasst war der intra- und postoperative Aufenthalt der Patienten mit hoher CAR geprägt durch einen komplizierteren Verlauf relativ zu Patienten mit niedriger CAR. Bereits nach 30 Tagen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben (84% vs. 99%, $p < 0,01$), der die hohe perioperative Mortalität von Patienten mit hoher CAR unterstreicht. Längere Operationsdauer, höhere Blutproduktmengen, vermehrte Organersatzverfahren (ECLS, Hämodialyse und invasive Beatmung), höhere Raten an Infektionen und ein längerer Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt zeichneten zusätzlich ein Bild von vermehrter Morbidität. Über die Vereinigung von inflammatorischer Aktivität, nutritivem Status und hepatischer Syntheseleistung bildet die CAR einen Marker für die physiologische Reserve eines chronisch erkrankten Patienten.

Patienten mit erhöhter CAR sind somit vor allem einem erhöhten perioperativen Risiko ausgesetzt. Im Langzeitverlauf scheint sich das Risiko wieder mit dem von Patienten mit niedriger CAR anzugleichen.

4.2. Limitationen

Die Methodik dieser Arbeit weist sowohl Stärken als auch Schwächen auf, die bei der Interpretation berücksichtigt werden müssen.

Die untersuchte Variable CAR ist als zusammengesetzter Laborwert als robuster Parameter anzusehen, der objektiv und untersucherunabhängig erhoben wurde. Geringe Varianzen, die inhärent jeder im Labor verwendeten Bestimmungsmethode zueigen sind, könnten einen geringen Informationsbias in die Ergebnisse eingeführt haben. Diese Unterschiede sind bekannt für verschiedene Assays bei der Bestimmung von Albumin und CRP [152, 153]. Dieser Bias wäre non-differentiell auf beide Gruppen aufgeteilt, was nach Meinung einiger Autoren zu einer konservativeren Einschätzung der Effektstärke der untersuchten Variable führt, während andere Autoren diese Ansicht anzweifeln [154, 155].

Die CAR wurde in dieser Arbeit anhand einmalig gemessener Laborwerte definiert und bestimmt. Dieser Ansatz berücksichtigt nicht die zeitliche Dynamik, der jeder

Biomarker in der Realität unterliegt. Zwei HTx-Patienten mit der gleichen CAR können einen grundsätzlich verschiedenen Inflammationsstatus aufweisen und eine akute Exazerbation ihrer Grunderkrankung oder Rekonvaleszenz erleben. Des Weiteren spiegelt die Dichotomisierung über einen Grenzwert nicht die biologische Realität wider. Sie kann lediglich einen Trend belegen und dient der Exploration von Sensitivität und Spezifität. Aus diesem Grund sollte die CAR im Zusammenhang mit der zeitlichen Dynamik ihrer Komponenten CRP und Albumin interpretiert werden.

Im Zeitraum von September 2010 bis Oktober 2023 erhielten 303 Patienten am Universitätsklinikum Düsseldorf eine HTx, allerdings mussten 107 Patienten aufgrund fehlender Daten zu CRP und Albumin exkludiert werden. Dies könnte einen Sampling-Bias eingeführt haben, falls bei einer bestimmten Gruppe von HTx-Patienten häufiger keine präoperativen Albumin- und CRP-Werte bestimmt wurden, zum Beispiel bei Notfalltransplantationen. Diese Patienten wären somit unterrepräsentiert in dieser Arbeit und die Ergebnisse nicht auf dieses Kollektiv übertragbar. Der große Zeitrahmen von 13 Jahren, in dem Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, könnte ebenfalls einen temporal bias oder era effect einführen, da Behandlungsmethoden und Organvergabeverfahren in dieser Zeit einem Wandel ausgesetzt waren. Eine Unterteilung der Düsseldorfer Kohorte nach Transplantationsära, um diesem potentiellen bias zu begegnen, wurde allerdings aufgrund damit einhergehender niedriger Fallzahlen nicht durchgeführt.

Einen weiteren wichtigen Aspekt stellt die ungleichte Geschlechterverteilung der HTx-Kohorte dar (72,4% männlich). Diese Geschlechtsdiskrepanz ist bekannt und liegt auch in anderen Kohorten vor [156]. Frauen mit fortgeschrittener HI werden seltener an spezialisierte Zentren für HI überwiesen und seltener für eine HTx freigegeben. Frauen sind häufiger alleinstehend, wenn sie an einer fortgeschrittenen HI erkranken. Außerdem werden ähnliche psychosoziale Profile bei Frauen und Männern unterschiedlich hinsichtlich ihrer Eignung für eine HTx oder MCS bewertet, vermutlich aufgrund eines gender bias [157]. Auch strikt biologische Faktoren verringern die Wahrscheinlichkeit für Frauen, eine HTx zu erhalten. So korreliert die Prävalenz von „panel reactive antibodies“, einer Alloimmunisierung auf humane Leukozytenantigene (HLA), linear mit der Anzahl an vorangegangenen Schwangerschaften [156]. Patienten mit erhöhten Anti-HLA-Titern müssen länger auf passende Donorherzen warten und haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Abstoßungen und CAV [158]. Somit

ist die Aussagekraft dieser Arbeit über den Einfluss der CAR in weiblichen HTx-Empfängern eingeschränkt, verglichen mit männlichen Empfängern.

Des Weiteren handelt es sich um eine monozentrische Studie, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Regionen und Krankenhäuser einschränkt. Unterschiede im intra- und postoperativen Management von HTx-Patienten könnten die Aussagekraft der CAR beeinflussen. HTx-Patienten in verschiedenen Ländern weisen große Unterschiede hinsichtlich Komorbiditätenverteilung und der primären HI-Ätiologie auf [13]. Während die ICM in Industrieländern die häufigste Ätiologie darstellt, liegen in Entwicklungs- und Schwellenländern häufiger infektiöse und nicht-ischämische Ursachen wie valvuläre Pathologien mit andersartiger unterliegender Pathophysiologie vor. Eine Validierung der CAR in weiteren, unabhängigen HTx-Kohorten, sowohl in Europa als auch in anderen Kontinenten, erscheint somit notwendig, um hier Aussagen zu treffen. Es ist wahrscheinlich, dass sich hierbei andere Effektstärken und optimale Grenzwerte in der ROC-Analyse zeigen würden. Überdies wurde der CAR-Wert noch nicht an einer unabhängigen Kohorte validiert, sodass die Ergebnisse dieser Arbeit die wahre Performance der CAR gegebenenfalls überschätzen.

Eine Aussage zu den zugrundeliegenden Mechanismen der erhöhten Mortalität bei hoher CAR kann aus den Ergebnissen dieser Arbeit nicht getroffen werden. Es können lediglich Spekulationen mithilfe des bekannten Wissens über die pathophysiologischen Aspekte dieser Biomarker angestellt werden. Obwohl die Kohorte gut charakterisiert war und ausgiebig verglichen wurde, ist ein residuelles confounding durch nicht berücksichtigte Parameter nicht auszuschließen.

4.3. Klinische Relevanz und mögliche Anwendung

Alle obigen Limitationen und Aspekte zur CAR müssen bei der Interpretation im individuellen Patienten berücksichtigt werden. Die klinische Anwendbarkeit der CAR in der HTx ist derzeit nicht erforscht. Es existieren keine Studien zu differenzieller Therapie basierend auf dem CAR-Wert. Ein CAR-Wert über oder unter 0,17 kann keinesfalls darüber entscheiden, ob ein HTx-Kandidat ein neues Herz erhalten sollte. Mit einer AUC in der ROC Analyse von 0,72 [95% KI 0,64 – 0,8] ist seine Diskriminationsrate für die Fünf-Jahres-Mortalität als moderat einzustufen und als alleiniges Kriterium als inadäquat einzustufen. Extremere Grenzwerte könnten gewählt

werden, um isoliert Sensitivität oder Spezifität des CAR-Grenzwerts zu erhöhen. Derartige Werte wären jedoch nur auf sehr wenige Patienten anwendbar und somit wenig relevant.

Auf der Identifikation dieses vorher nicht beschriebenen Risikofaktors könnten allerdings zukünftige Arbeiten aufbauen, indem sie die CAR in weiteren Kohorten validieren und die Addierung der CAR zu bereits bestehenden, multiparametrischen Modellen testen. Mit einer HR von 2,29 [95% KI 1,28 – 4,07, $p = 0,005$] für Ein-Jahres-Mortalität und 2,06 [95% KI 1,3 – 3,25, $p = 0,002$] für Fünf-Jahres-Mortalität im multivariablen Modell wies die CAR vergleichbare oder stärkere Effekte als andere Parameter in bestehenden Modellen auf [28, 30]. Wie oben beschrieben ist nicht gesichert, dass sich ähnlich starke Effekte in unabhängigen Kohorten und in multiparametrischen Modellen mit anderen Kovariablen zeigen werden. Trotzdem stellt dies einen Ansatz dar, die bestehende präoperative Risikoevaluation zu verbessern. Es gibt Bestrebungen, über die Kombination aus Donor- und Empfängerdaten eine verbesserte Prognose zu erreichen, die den Einfluss des Matchings miteinbezieht [30]. Über die Hälfte der potentiellen Donorherzen werden nicht für eine HTx angenommen aufgrund von Zweifeln an der Qualität und Befürchtungen eines schlechten Outcomes [159, 160]. Nilsson et al. konnten mithilfe einer Simulation zeigen, dass die Verwendung von Risikomodellen die Rate an verwendeten Donorherzen verbessern könnte [30]. Derartige Scores werden in Europa zurzeit allerdings nicht angewendet [161].

Die Identifikation von Risikopatienten ist weiterhin auch wichtig, da diese das höchste Risiko/Nutzen-Verhältnis aufweisen und von intensiverer Therapien am meisten profitieren können [162]. Patienten mit fortgeschrittener HI und hoher CAR auf der Warteliste bedürfen eventuell intensiverer präoperativer Vorbereitung („Prähabilitation“), um die perioperative Resilienz zu erhöhen. Multimodale Prähabilitation, bestehend aus kardiopulmonalem Ausdauertraining, protokollierter Ernährungsintervention und Patientenedukation kann die Rate an perioperativer Morbidität und Krankenhausverweildauer bei herzchirurgischen Patienten und HTx-Empfängern reduzieren [163, 164]. Die Kombination aus präziser Risikostratifizierung und gezielter, intensivierter Prähabilitation bei Risikopatienten könnte so die Kosteneffizienz verbessern.

5. Literatur

1. Iorio, A., et al., *HF progression among outpatients with HF in a community setting*. Int J Cardiol, 2019. **277**: p. 140-146.
2. Subramaniam, A.V., et al., *Development of Advanced Heart Failure: A Population-Based Study*. Circ Heart Fail, 2022. **15**(5): p. e009218.
3. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. European Heart Journal, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
4. Peled, Y., et al., *International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Evaluation and Care of Cardiac Transplant Candidates*; 2024. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2024. **43**(10): p. 1529-1628.e54.
5. Störk, S., et al., *Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study*. Clinical Research in Cardiology, 2017. **106**(11): p. 913-922.
6. Seferovic, P., et al., *National Heart Failure Societies of the ESC member countries (see Appendix). The Heart Failure Association Atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019*. Eur J Heart Fail, 2021.
7. Radtke, R., *Häufigste Hauptdiagnosen in Krankenhäusern in Deutschland im Jahr 2022*. 2023: statista.com.
8. Savarese, G., et al., *Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology*. Cardiovascular Research, 2023. **118**(17): p. 3272-3287.
9. Tanai, E. and S. Frantz, *Pathophysiology of Heart Failure*. Comprehensive Physiology, 2016. **6**(1): p. 187-214.
10. Albus C, W.C., Fritzsche K, et al. , *Bedeutung von psychosozialen Faktoren in der Kardiologie – Update 2018: Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. Der Kardiologe, 2018.
11. Pocock, S.J., et al., *Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies*. European Heart Journal, 2013. **34**(19): p. 1404-1413.
12. Miyagishima, K., et al., *Long Term Prognosis of Chronic Heart Failure Reduced vs Preserved Left Ventricular Ejection Fraction*. Circulation Journal, 2009. **73**(1): p. 92-99.
13. Investigators, G.-C., *Global Variations in Heart Failure Etiology, Management, and Outcomes*. JAMA, 2023. **329**(19): p. 1650-1661.
14. Heidenreich Paul, A., et al., *2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure*. JACC, 2022. **79**(17): p. e263-e421.
15. Roger, V.L., *Epidemiology of Heart Failure*. Circulation Research, 2013. **113**(6): p. 646-659.
16. Crespo-Leiro, M.G., et al., *Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. European Journal of Heart Failure, 2018. **20**(11): p. 1505-1535.

17. Morris, A.A., et al., *Guidance for Timely and Appropriate Referral of Patients With Advanced Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*, 2021. **144**(15): p. e238-e250.
18. Norton, C., et al., *Epidemiology and Cost of Advanced Heart Failure*. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2011. **54**(2): p. 78-85.
19. Braun, L.T., et al., *Palliative Care and Cardiovascular Disease and Stroke: A Policy Statement From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Circulation*, 2016. **134**(11): p. e198-e225.
20. Mehra, M.R., et al., *The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update*. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2016. **35**(1): p. 1-23.
21. ISHLT, *2023_ISHLT_TTX_Registry_Special_Report*, ISHLT, Editor. 2023. p. 9.
22. *Eurotransplant statistics library- Active heart waiting list (at year end) in Germany 2023*.
23. Bakhtiyar, S.S., et al., *Survival on the Heart Transplant Waiting List*. *JAMA Cardiology*, 2020. **5**(11): p. 1227-1235.
24. Bottle, A., et al., *Five-year outcomes following left ventricular assist device implantation in England*. *Open Heart*, 2021. **8**(1): p. e001658.
25. Mehra, M.R., et al., *Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial*. *JAMA*, 2022. **328**(12): p. 1233.
26. Wilhelm, M.J., *Long-term outcome following heart transplantation: current perspective*. *J Thorac Dis*, 2015. **7**(3): p. 549-51.
27. *Präoperative Risikoevaluation – von der Routinediagnostik zur patientenorientierten Strategie*. 2014.
28. Jasseron, C., et al., *Optimization of heart allocation: The transplant risk score*. *American Journal of Transplantation*, 2019. **19**(5): p. 1507-1517.
29. Johnston Lily, E., et al., *Development of a Transplantation Risk Index in Patients With Mechanical Circulatory Support*. *JACC: Heart Failure*, 2016. **4**(4): p. 277-286.
30. Nilsson, J., et al., *The International Heart Transplant Survival Algorithm (IHTSA): A New Model to Improve Organ Sharing and Survival*. *PLOS ONE*, 2015. **10**(3): p. e0118644.
31. Trivedi, J.R., et al., *Heart Transplant Survival Based on Recipient and Donor Risk Scoring: A UNOS Database Analysis*. *ASAIO Journal*, 2016. **62**(3).
32. Weiss, E.S., et al., *Creation of a Quantitative Recipient Risk Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT)*. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2011. **92**(3): p. 914-922.
33. Hong, K.N., et al., *Who Is the High-Risk Recipient? Predicting Mortality After Heart Transplant Using Pretransplant Donor and Recipient Risk Factors*. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2011. **92**(2): p. 520-527.
34. Fairclough, E., et al., *Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome*. *Clinical Medicine*, 2009. **9**(1): p. 30-33.
35. Utsumi, M., et al., *Preoperative C-reactive protein-to-albumin ratio as a prognostic factor in biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2023. **102**(22): p. e33656.
36. Kinoshita, A., et al., *The C-Reactive Protein/Albumin Ratio, a Novel Inflammation-Based Prognostic Score, Predicts Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma*. *Annals of Surgical Oncology*, 2015. **22**(3): p. 803-810.

37. SHIBUTANI, M., et al., *Prognostic Significance of the Preoperative Ratio of C-Reactive Protein to Albumin in Patients with Colorectal Cancer*. *Anticancer Research*, 2016. **36**(3): p. 995-1001.
38. SAKAI, M., et al., *Comparative Analysis of Immunoinflammatory and Nutritional Measures in Surgically Resected Esophageal Cancer: A Single-center Retrospective Study*. *In Vivo*, 2020. **34**(2): p. 881-887.
39. Arakawa, Y., et al., *Value of the CRP-albumin ratio in patients with resectable pancreatic cancer*. *J Med Invest*, 2021. **68**(3.4): p. 244-255.
40. Chen, C., et al., *Association between Preoperative hs-crp/Albumin Ratio and Postoperative sirs in Elderly Patients: A Retrospective Observational Cohort Study*. *J Nutr Health Aging*, 2022. **26**(4): p. 352-359.
41. Aydın, A. and O. Kaçmaz, *CRP/albumin ratio in predicting 1-year mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023. **27**(18): p. 8438-8446.
42. Kim, K.S., et al., *C-reactive protein-to-albumin ratio is a predictor of 1-year mortality following liver transplantation*. *Anesth Pain Med (Seoul)*, 2022. **17**(4): p. 420-428.
43. Wang, K., et al., *Pre-transplant CRP-albumin ratio as a biomarker in patients receiving haploidentical allogeneic hematopoietic transplantation: Developing a novel DRCI-based nomogram*. *Front Immunol*, 2023. **14**: p. 1128982.
44. Kwon, J.W., et al., *Pretransplant C-reactive protein-to-albumin ratio predicts mortality in kidney transplant recipients: a retrospective cohort study*. *Korean J Transplant*, 2023. **37**(1): p. 19-28.
45. Amygdalos, I., et al., *Clinical value and limitations of the preoperative C-reactive-protein-to-albumin ratio in predicting post-operative morbidity and mortality after deceased-donor liver transplantation: a retrospective single-centre study*. *Transpl Int*, 2021. **34**(8): p. 1468-1480.
46. Kaplangoray, M., et al., *High CRP-albumin ratio is associated high thrombus burden in patients with newly diagnosed STEMI*. *Medicine (Baltimore)*, 2023. **102**(41): p. e35363.
47. Yildirim, T., et al., *Increased Serum CRP-Albumin Ratio Is Independently Associated With Severity of Carotid Artery Stenosis*. *Angiology*, 2020. **71**(8): p. 740-746.
48. Sabanoglu, C. and I.H. Inanc, *C-reactive protein to albumin ratio predicts for severity of coronary artery disease and ischemia*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022. **26**(20): p. 7623-7631.
49. Askin, L., et al., *Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in ST-segment elevation myocardial infarction*. *Interventional Medicine and Applied Science*, 2020. **11**(3): p. 168-171.
50. Zavalaga-Zegarra, H.J., et al., *C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Trop Med Infect Dis*, 2022. **7**(8).
51. Rathore, S.S., et al., *Prognostic value of novel serum biomarkers, including C-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio, in COVID-19 disease: A meta-analysis*. *Rev Med Virol*, 2022. **32**(6): p. e2390.
52. Pathak, A. and A. Agrawal, *Evolution of C-Reactive Protein*. *Frontiers in Immunology*, 2019. **10**.
53. Zhou, H.-H., et al., *C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases*. *Frontiers in Immunology*, 2024. **15**.
54. Nehring SM, G.A., Patel BC, *C Reactive Protein*. *StatPearls*, 2023 Jul 10.

55. Dick, S.A. and S. Epelman, *Chronic Heart Failure and Inflammation*. Circulation Research, 2016. **119**(1): p. 159-176.
56. Pellicori, P., et al., *High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death*. Cardiovascular Research, 2020. **116**(1): p. 91-100.
57. Jialal, I., S. Devaraj, and S.K. Venugopal, *C-Reactive Protein: Risk Marker or Mediator in Atherothrombosis?* Hypertension, 2004. **44**(1): p. 6-11.
58. Amar, D., et al., *Inflammation and outcome after general thoracic surgery*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2007. **32**(3): p. 431-434.
59. Mittel, A., et al., *Association of Acute Systemic Inflammation with Patient-Centric Postoperative Pulmonary Complications After Elective Cardiac Surgery*. Anesthesia & Analgesia, 9900.
60. Choi, J.H., et al., *Preoperative NT-proBNP and CRP predict perioperative major cardiovascular events in non-cardiac surgery*. Heart, 2010. **96**(1): p. 56-62.
61. Bacal, D.C., et al., *C-Reactive protein level and left ventricular mass are associated with acute cellular rejection after heart transplant*. Clinics (Sao Paulo), 2021. **76**: p. e3020.
62. Cappabianca, G., et al., *Preoperative C-reactive protein predicts mid-term outcome after cardiac surgery*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(6): p. 2170-8.
63. Pham Vu, T., et al., *Serum hs-CRP measured prior transplantation predicts of new-onset diabetes after transplantation in renal transplant recipients*. Transplant Immunology, 2021. **66**: p. 101392.
64. Belinskaia, D.A., et al., *Serum Albumin in Health and Disease: Esterase, Antioxidant, Transporting and Signaling Properties*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(19): p. 10318.
65. Gatta, A., A. Verardo, and M. Bolognesi, *Hypoalbuminemia*. Internal and Emergency Medicine, 2012. **7**(S3): p. 193-199.
66. Fulks, M., R.L. Stout, and V.F. Dolan, *Albumin and all-cause mortality risk in insurance applicants*. J Insur Med, 2010. **42**(1): p. 11-7.
67. Zimmerman, J.E., et al., *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients*. Crit Care Med, 2006. **34**(5): p. 1297-310.
68. Herrmann, F.R., et al., *Serum Albumin Level on Admission as a Predictor of Death, Length of Stay, and Readmission*. Archives of Internal Medicine, 1992. **152**(1): p. 125-130.
69. Soeters, P.B., R.R. Wolfe, and A. Shenkin, *Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2019. **43**(2): p. 181-193.
70. Benjamin O, L.S., *Kwashiorkor*. StatPearls, 2023.
71. Emami, A., et al., *Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF)*. European Journal of Heart Failure, 2018. **20**(11): p. 1580-1587.
72. Loncar, G., et al., *Cardiac cachexia: hic et nunc*. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2016. **7**(3): p. 246-260.
73. Lee, J.L., et al., *Serum Albumin and Prealbumin in Calorically Restricted, Nondiseased Individuals: A Systematic Review*. The American Journal of Medicine, 2015. **128**(9): p. 1023.e1-1023.e2.
74. Ikizler, T.A., *Using and interpreting serum albumin and prealbumin as nutritional markers in patients on chronic dialysis*. Semin Dial, 2014. **27**(6): p. 590-2.

75. Cross, M.B., et al., *Evaluation of malnutrition in orthopaedic surgery*. J Am Acad Orthop Surg, 2014. **22**(3): p. 193-9.
76. Prenner, G., et al., *The role of serum albumin in the prediction of malnutrition in patients at least five yr after heart transplantation*. Clin Transplant, 2014. **28**(6): p. 737-42.
77. Eckart, A., et al., *Relationship of Nutritional Status, Inflammation, and Serum Albumin Levels During Acute Illness: A Prospective Study*. The American Journal of Medicine, 2020. **133**(6): p. 713-722.e7.
78. Kaysen, G.A., et al., *Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipemia in nephrotic patients*. Kidney international, 1987. **31**(6): p. 1368-1376.
79. Kaysen, G., J. Yeun, and T. Depner, *Albumin synthesis, catabolism and distribution in dialysis patients*. Mineral and electrolyte metabolism, 1997. **23**(3-6): p. 218-224.
80. Mayer, G. and H. Schomerus, *Synthesis rates of albumin and fibrinogen during and after acute hepatitis*. Digestion, 1975. **13**(5): p. 261-271.
81. Mayer, G. and H. Schomerus, *Synthesis rates of albumin and fibrinogen in patients with cardiac and pulmonary cachexia*. Acta Hepato-gastroenterologica, 1977. **24**(2): p. 82-85.
82. Schomerus, H. and G. Mayer, *Synthesis rates of albumin and fibrinogen in patients with protein-losing enteropathy and in a patient recovering from protein malnutrition*. Digestion, 1975. **13**(4): p. 201-208.
83. Horwich, T.B., et al., *Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure*. American Heart Journal, 2008. **155**(5): p. 883-889.
84. Mirzai, S., et al., *Combined Prognostic Impact of Low Muscle Mass and Hypoalbuminemia in Patients Hospitalized for Heart Failure: A Retrospective Cohort Study*. Journal of the American Heart Association, 2024. **13**(3).
85. M'Pembele, R., et al., *Association between early postoperative hypoalbuminaemia and outcome after orthotopic heart transplantation*. Interdisciplinary CardioVascular and Thoracic Surgery, 2024. **38**(1).
86. de la Cruz, K.I., et al., *Hypoalbuminemia and Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass: A Propensity Score Analysis*. The Annals of Thoracic Surgery, 2011. **91**(3): p. 671-675.
87. ; Available from: <https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/zentralinstitut-fuer-klinische-chemie-und-laboratoriumsdiagnostik/akkreditierung>.
88. Swets, J.A., *Measuring the accuracy of diagnostic systems*. Science, 1988. **240**(4857): p. 1285-93.
89. Youden, W.J., *Index for rating diagnostic tests*. Cancer, 1950. **3**(1): p. 32-5.
90. Kaplan, E.L. and P. Meier, *Nonparametric Estimation from Incomplete Observations*. Journal of the American Statistical Association, 1958. **53**(282): p. 457-481.
91. Mantel, N., *Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration*. Cancer Chemother Rep, 1966. **50**(3): p. 163-70.
92. Cox, D.R., *Regression Models and Life-Tables*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 1972. **34**(2): p. 187-220.
93. Grant, S.W., G.L. Hickey, and S.J. Head, *Statistical primer: multivariable regression considerations and pitfalls†*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2018. **55**(2): p. 179-185.
94. Yates, F., *Contingency Tables Involving Small Numbers and the χ^2 Test*. Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society, 2018. **1**(2): p. 217-235.

95. Student, *The Probable Error of a Mean*. Biometrika, 1908. **6**(1): p. 1-25.
96. Harrell, *Regression Modeling Strategies*. 2015.
97. Kransdorf, E.P., et al., *Predicted heart mass is the optimal metric for size match in heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(2): p. 156-165.
98. Hsich, E.M., et al., *Heart Transplantation: An In-Depth Survival Analysis*. JACC: Heart Failure, 2020. **8**(7): p. 557-568.
99. Trivedi, J., et al., *Predictors of Survival After Heart Transplant in the New Allocation System: A UNOS Database Analysis*. Asaio j, 2024. **70**(2): p. 124-130.
100. Conde Díez, S., R. de las Cuevas Allende, and E. Conde García, *Anemia of inflammation and iron metabolism in chronic diseases*. Revista Clínica Española (English Edition), 2024. **224**(9): p. 598-608.
101. Groenveld Hessel, F., et al., *Anemia and Mortality in Heart Failure Patients*. JACC, 2008. **52**(10): p. 818-827.
102. Savarese, G., et al., *Prevalence of, associations with, and prognostic role of anemia in heart failure across the ejection fraction spectrum*. International Journal of Cardiology, 2020. **298**: p. 59-65.
103. Mirghani, H., et al., *Updates on the Association Between Anemia and Heart Failure: A Systematic Review*. Cureus, 2024. **16**(9): p. e69101.
104. Lau, M.P.X.L., et al., *Preoperative anemia and anemia treatment in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis*. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie, 2024. **71**(1): p. 127-142.
105. Kwo, P.Y., S.M. Cohen, and J.K. Lim, *ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2017. **112**(1).
106. Balcar, L., et al., *Clinical course of congestive hepatopathy pre/post heart transplantation*. Wiener klinische Wochenschrift, 2024. **136**(9): p. 267-277.
107. Zhou, A.L., et al., *Bridge to transplantation from mechanical circulatory support: a narrative review*. Journal of Thoracic Disease, 2021. **13**(12): p. 6911-6923.
108. Katz, J.N., et al., *A multicenter analysis of clinical hemolysis in patients supported with durable, long-term left ventricular assist device therapy*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2015. **34**(5): p. 701-709.
109. Gordon, J.S., Wood, C.T., Luc, J.G.Y., Watson, R.A., Maynes, E.J., Choi, J.H., Morris, R.J., Massey, H.T., Throckmorton, A.L., Tchantchaleishvili, V., *Clinical implications of LDH isoenzymes in hemolysis and continuous-flow left ventricular assist device-induced thrombosis*. Artificial Organs, 2020.
110. Vandenberghe, J., et al., *In Vitro Comparison of Device-Induced Hemolysis, Platelet Defects, and von Willebrand Factor Degradation Between the HeartMate 2 and HeartMate 3 Pumps*. Artif Organs, 2025.
111. Yoshioka, D., et al., *Outcome of heart transplantation after bridge-to-transplant strategy using various mechanical circulatory support devices*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017. **25**(6): p. 918-924.
112. Yin, M.Y., et al., *Post-transplant outcome in patients bridged to transplant with temporary mechanical circulatory support devices*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(8): p. 858-869.
113. McKee, M., et al., *'Normal' serum sodium concentration among inpatients over 65 admitted to hospital: an observational study*. Postgraduate Medical Journal, 2015. **92**(1083): p. 21-26.
114. Gheorghiade, M., et al., *Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an*

- analysis from the OPTIMIZE-HF registry.* European Heart Journal, 2007. **28**(8): p. 980-988.
115. Patel, Y.R., et al., *Prognostic Significance of Baseline Serum Sodium in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.* J Am Heart Assoc, 2018. **7**(12).
 116. Mondellini, G.M. and F.H. Verbrugge, *Evaluation and Management of Hyponatremia in Heart Failure.* Current Heart Failure Reports, 2024. **21**(3): p. 252-261.
 117. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.* Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.
 118. Pellicori, P., et al., *High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death.* Cardiovascular Research, 2019. **116**(1): p. 91-100.
 119. Zhang, L., et al., *Long-Term Cumulative High-Sensitivity C-Reactive Protein and Mortality Among Patients With Acute Heart Failure.* J Am Heart Assoc, 2023. **12**(19): p. e029386.
 120. Lakhani, I., et al., *Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis.* Heart Fail Rev, 2021. **26**(5): p. 1141-1150.
 121. Biancari, F., et al., *Preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery bypass surgery.* Ann Thorac Surg, 2003. **76**(6): p. 2007-12.
 122. Perry, T.E., et al., *Preoperative C-reactive protein predicts long-term mortality and hospital length of stay after primary, nonemergent coronary artery bypass grafting.* Anesthesiology, 2010. **112**(3): p. 607-13.
 123. van Straten, A.H., et al., *Preoperative C-reactive protein levels to predict early and late mortalities after coronary artery bypass surgery: eight years of follow-up.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **138**(4): p. 954-8.
 124. Fransen, E.J., et al., *Enhanced preoperative C-reactive protein plasma levels as a risk factor for postoperative infections after cardiac surgery.* Ann Thorac Surg, 1999. **67**(1): p. 134-8.
 125. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation.* New England Journal of Medicine, 1999. **340**(6): p. 448-454.
 126. Mantovani, A. and C. Garlanda, *Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins.* New England Journal of Medicine, 2023. **388**(5): p. 439-452.
 127. Murphy Sean, P., et al., *Inflammation in Heart Failure.* JACC, 2020. **75**(11): p. 1324-1340.
 128. Roman-Pepine, D., et al., *A Comprehensive Review: Unraveling the Role of Inflammation in the Etiology of Heart Failure.* Heart Failure Reviews, 2025. **30**(5): p. 931-954.
 129. Karakasis, P., et al., *Inflammasome Signaling in Cardiac Arrhythmias: Linking Inflammation, Fibrosis, and Electrical Remodeling.* Int J Mol Sci, 2025. **26**(13).
 130. Sheinenzon, A., et al., *Serum albumin levels and inflammation.* International Journal of Biological Macromolecules, 2021. **184**: p. 857-862.
 131. Soeters, P.B., R.R. Wolfe, and A. Shenkin, *Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2019. **43**(2): p. 181-193.
 132. Uthamalingam, S., et al., *Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure.* American Heart Journal, 2010. **160**(6): p. 1149-1155.
 133. Kato, T.S., et al., *Post-transplant survival estimation using pre-operative albumin levels.* J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(5): p. 547-8.

134. Yatsu, S., et al., *Relationship between Hypoalbuminemia on Admission and Long-term Mortality in Patients with Acute Decompensated Heart Failure*. Internal Medicine, 2019. **58**(12): p. 1695-1702.
135. Guddeti, R.R., et al., *Ischemic cardiomyopathy is associated with coronary plaque progression and higher event rate in patients after cardiac transplantation*. J Am Heart Assoc, 2014. **3**(4).
136. Firoz, A., et al., *Assessing the Role of Primary Heart Failure Etiology on Cardiac Transplant Outcomes*. Clin Transplant, 2024. **38**(9): p. e15450.
137. Reser, D., et al., *The impact of pretransplantation urgency status and the presence of a ventricular assist device on outcome after heart transplantation*. Transplant Proc, 2014. **46**(5): p. 1463-8.
138. Rylski, B., et al., *Reducing the ischemic time of donor hearts will decrease morbidity and costs of cardiac transplantations*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010. **10**(6): p. 945-7.
139. Valero-Masa, M.J., et al., *Cold ischemia >4 hours increases heart transplantation mortality. An analysis of the Spanish heart transplantation registry*. Int J Cardiol, 2020. **319**: p. 14-19.
140. Phan, K., et al., *Utilization and Outcomes of Temporary Mechanical Circulatory Support for Graft Dysfunction After Heart Transplantation*. Asaio j, 2017. **63**(6): p. 695-703.
141. Hulman, M., et al., *Short-term mechanical circulatory support for severe primary graft dysfunction following orthotopic heart transplant*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2018. **27**(2): p. 229-233.
142. George, T.J., et al., *Reoperative sternotomy is associated with increased mortality after heart transplantation*. Ann Thorac Surg, 2012. **94**(6): p. 2025-32.
143. Gaffey, A.C., et al., *Prior Sternotomy and Ventricular Assist Device Implantation Do Not Adversely Impact Survival or Allograft Function After Heart Transplantation*. Ann Thorac Surg, 2015. **100**(2): p. 542-9.
144. Chen, J.W., et al., *Impact of Previous Conventional Cardiac Surgery on the Clinical Outcomes After Heart Transplantation*. Transpl Int, 2023. **36**: p. 11824.
145. Gómez-López, R., et al., *In-Hospital Post-Operative Infection after Heart Transplantation: Epidemiology, Clinical Management, and Outcome*. Surg Infect (Larchmt), 2020. **21**(2): p. 179-191.
146. Pons, S., et al., *Infectious complications following heart transplantation in the era of high-priority allocation and extracorporeal membrane oxygenation*. Ann Intensive Care, 2019. **9**(1): p. 17.
147. Zilberberg, M.D., et al., *Characteristics, Hospital Course, and Outcomes of Patients Requiring Prolonged Acute Versus Short-Term Mechanical Ventilation in the United States, 2014-2018*. Crit Care Med, 2020. **48**(11): p. 1587-1594.
148. van de Beek, D., et al., *Effect of infectious diseases on outcome after heart transplant*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(3): p. 304-8.
149. Shin, M., et al., *Higher Rates of Dialysis and Subsequent Mortality in the New Allocation Era for Heart Transplants*. The Annals of Thoracic Surgery, 2023. **115**(2): p. 502-509.
150. Gu, M., X.L. Mei, and Y.N. Zhao, *A review on extracorporeal membrane oxygenation and kidney injury*. J Biochem Mol Toxicol, 2021. **35**(3): p. e22679.
151. Li, S.S., et al., *Acute rejection in donation after circulatory death (DCD) heart transplants*. J Heart Lung Transplant, 2024. **43**(1): p. 148-157.
152. van de Logt, A.-E., et al., *The bias between different albumin assays may affect clinical decision-making*. Kidney International, 2019. **95**(6): p. 1514-1517.

153. Borrillo, F. and M. Panteghini, *Current performance of C-reactive protein determination and derivation of quality specifications for its measurement uncertainty*. Clin Chem Lab Med, 2023. **61**(9): p. 1552-1557.
154. Rothman, K.J., *Epidemiology: An Introduction*. 2002: Oxford University Press.
155. Jurek, A.M., et al., *Proper interpretation of non-differential misclassification effects: expectations vs observations*. International Journal of Epidemiology, 2005. **34**(3): p. 680-687.
156. Chung, A., H. Hartman, and E.M. DeFilippis, *Sex Differences in Cardiac Transplantation*. Current Atherosclerosis Reports, 2023. **25**(12): p. 995-1001.
157. Steinberg, R.S., et al., *Association of race and gender with primary caregiver relationships and eligibility for advanced heart failure therapies*. Clinical Transplantation, 2022. **36**(1): p. e14502.
158. Grupper, A., et al., *Sex Related Differences in the Risk of Antibody-Mediated Rejection and Subsequent Allograft Vasculopathy Post-Heart Transplantation: A Single-Center Experience*. Transplantation Direct, 2016. **2**(10): p. e106.
159. Richards, P.S., et al., *Why referred potential heart donors aren't used*. Tex Heart Inst J, 1993. **20**(3): p. 218-22.
160. Dronavalli, V.B., N.R. Banner, and R.S. Bonser, *Assessment of the potential heart donor: a role for biomarkers?* J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(5): p. 352-61.
161. Lim, H.S., et al., *Donor heart allocation systems in Europe. A scientific statement of the Heart Failure Association of the ESC*. Eur J Heart Fail, 2025. **27**(6): p. 1089-1102.
162. Sleight, P., *Clinical perspective on risk stratification*. Pacing Clin Electrophysiol, 1997. **20**(10 Pt 2): p. 2516-9.
163. López-Baamonde, M., et al., *Multimodal Prehabilitation in Heart Transplant Recipients Improves Short-Term Post-Transplant Outcomes without Increasing Costs*. Journal of Clinical Medicine, 2023. **12**(11): p. 3724.
164. Steinmetz, C., et al., *Efficacy of Prehabilitation Before Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis*. Am J Phys Med Rehabil, 2023. **102**(4): p. 323-330.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Polzin für die Möglichkeit zur Promotion und die fortwährende Unterstützung. Marcel Benkhoff und der gesamten Arbeitsgruppe danke ich für die angenehme Zusammenarbeit. Ich freue mich auf die gemeinsamen zukünftigen Projekte.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Daniel Oehler für die schönen Jahre der Zusammenarbeit auf Kongressen, in der Klinik und in der Arbeitsgruppe. Seine Begeisterung für Wissenschaft und klinische Medizin ist mir ein bleibendes Vorbild.

David Naguib danke ich für das sorgfältige Korrekturlesen der Arbeit.

Ich danke Professor Kelm für die fundierte wissenschaftliche und klinische Ausbildung, die mir durch die Strukturen an seinem Institut ermöglicht wird.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Ich freue mich schon darauf, die Doktorarbeit mit euch bei einer Lim(on)etten(apfel)schorle zu feiern.

Dankesehr auch an Berit, die mir gezeigt hat, wie man eine Arbeit zu Ende schreibt, sowie an Joa und Margret für state-of-the-art technical support und die moralische Unterstützung.

Zu guter Letzt danke ich meiner Freundin Luzi, die mich über die gesamte Zeit der Doktorarbeit begleitet und meinen Stress geteilt hat. Ich hoffe, mich revanchieren zu können, wenn Du Deine Arbeit schreibst und Dich dann ebenso zu unterstützen, wie Du mich immer unterstützt.