

Aus der Klinik für Innere Medizin III
mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
(Direktor: Prof. Dr. Derk Frank)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Retrospektive Assoziationsanalysen zur Herzinsuffizienz und Krebs, Depression und Demenz

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Julia Katharina Jahn
aus Köln

Kiel 2022

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Mark Lüdde, Kardiologische Gemeinschaftspraxis
Bremerhaven, im Klinikum Reinkenheide

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Georg Lutter, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 10.08.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 05.07.2023

gez.: Prof. Dr. Derk Frank

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | III |
| Abbildungsverzeichnis..... | VI |
| Tabellenverzeichnis..... | VII |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Aktuelle Situation und Problemstellung..... | 1 |
| 1.2 Definitionen der Herzinsuffizienz..... | 2 |
| 1.3 Ätiologie der Herzinsuffizienz..... | 2 |
| 1.4 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz..... | 4 |
| 1.5 Therapie der Herzinsuffizienz..... | 5 |
| 1.6 Komorbiditäten der Herzinsuffizienz..... | 7 |
| 1.6.1 Krebs als Komorbidität der Herzinsuffizienz..... | 8 |
| 1.6.2 Depressionen als Komorbidität der Herzinsuffizienz..... | 9 |
| 1.6.3 Demenz als Komorbidität der Herzinsuffizienz..... | 9 |
| 1.6.4 Fragestellung dieser Arbeit..... | 11 |
| 2 Material und Methoden..... | 13 |
| 2.1 Studienpopulation..... | 13 |
| 2.1.1 Herzinsuffizienzpatienten mit Krebs als Komorbidität..... | 13 |
| 2.1.2 Herzinsuffizienzpatienten mit Depression als Komorbidität im Vergleich zu Krebspatienten..... | 15 |
| 2.1.3 Herzinsuffizienzpatienten mit Demenz als Komorbidität im Vergleich zu Krebspatienten..... | 17 |
| 2.2 Statistische Auswertungen..... | 19 |
| 2.2.1 Herzinsuffizienzpatienten mit Krebs als Komorbidität..... | 19 |

| | | |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.2 | Herzinsuffizienzpatienten mit Depression als Komorbidität im Vergleich zu Krebspatienten | 19 |
| 2.2.3 | Herzinsuffizienzpatienten mit Demenz als Komorbidität im Vergleich zu Krebspatienten | 20 |
| 2.3 | Ethische Standards | 20 |
| 3 | Ergebnisse | 21 |
| 3.1 | Herzinsuffizienz mit Krebs als Komorbidität | 22 |
| 3.2 | Herzinsuffizienzpatienten mit Depression als Komorbidität | 25 |
| 3.3 | Herzinsuffizienzpatienten mit Demenz als Komorbidität | 28 |
| 4 | Diskussion | 33 |
| 4.1 | Herzinsuffizienzpatienten mit Krebs als Komorbidität | 33 |
| 4.2 | Herzinsuffizienzpatienten mit Depression als Komorbidität im Vergleich zu Krebspatienten | 39 |
| 4.3 | Herzinsuffizienzpatienten mit Demenz als Komorbidität im Vergleich zu Krebspatienten | 42 |
| 5 | Zusammenfassung | 47 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 50 |
| 7 | Danksagungen | 59 |
| 8 | Publikationen | 60 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|---------------------------------------------|
| Abb. | Abbildung |
| ACE-Hemmer | Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer |
| ADH | Antidiuretisches Hormon |
| AR | Beta-Adrenergen-Rezeptoren |
| ARNI | Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren |
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch |
| AT1R | Angiotensin I-Rezeptor |
| BAD | BCL2-associated death promoter |
| BHS | Blut-Hirn-Schranke |
| BNP | Brain natriuretic Peptide |
| bzgl. | bezüglich |
| bzw. | beziehungsweise |
| Chk1 | Checkpoint Kinase |
| COPD | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CRT | kardialen Resynchronisationstherapie |
| DCM | Dilatative Kardiomyopathie |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EF | Ejektionsfraktion |
| ESC | European Society of Cardiology |
| et al | und andere |
| FEV1 | Forced Expiratory Pressure in 1 Second |
| GLP-1-Agonisten | Glucagon-like-Peptide-1-Agonisten |
| HCM | Hypertrophe Kardiomyopathie |

| | |
|-------------|------------------------------------------------|
| HFmrEF | Heart Failure with mid-range ejection fraction |
| HFrEF | Heart Failure With Reduced Ejection Fraction |
| HFpEF | Heart Failure With Preserved EF |
| HR | Hazard Ratio |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| ICD | Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator |
| ICD-10 | International Classification of Diseases |
| inkl. | inklusive |
| KI | Konfidenzintervall |
| LV-Funktion | Linkesventrikuläre Funktion |
| m | männlich |
| MCP-1 | Monozyten chemoattractant protein-1 |
| min | Minute |
| MMP | Metalloproteasen |
| n | Anzahl |
| NSAR | nichtsteroidale Antirheumatika |
| NT-pro BNP | N-terminal pro-B-type natriuretic peptide |
| NYHA | New York Heart Association. |
| OR | Odds Ratio |
| p | p-Wert |
| pAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PKA | Proteinkinase A |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron System |
| SD | Standard Deviation |

| | |
|--------------|--------------------------------------------------|
| SGLT2-Hemmer | sodium-glucose linked transporter 2-Hemmer |
| SIRS | Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom |
| SNS | Sympathischen Nervensystems |
| SSRI | selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmern |
| STAT-3 | signal transducer and activator of transcription |
| Tab. | Tabelle |
| TIA | Transitorische ischämische Attacke |
| USA | United States of America |
| VAD | ventricular assist device |
| VEGF | vascular endothelial growth factor |
| vs. | versus |
| w | weiblich |

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Auswahl der Studienpatienten der Herzinsuffizienz und nicht-Herzinsuffizienzpatienten
- Abbildung 2: Auswahl der Studienpatienten bzgl. Herzinsuffizienz und Depressionen im Vergleich zu Krebserkrankungen
- Abbildung 3: Auswahl der Studienpatienten bzgl. Herzinsuffizienz und Demenz im Vergleich zu Krebserkrankungen
- Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz bis zur Krebsdiagnose bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz
- Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz bis zur Krebsdiagnose bei Frauen und Männern mit und ohne Herzinsuffizienz
- Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Depression-/Angststörungsdiagnose bei Patienten mit Herzinsuffizienz bzw. den verschiedenen Krebsdiagnosen
- Abbildung 7: 10-Jahres-kumulative Inzidenz der Demenzdiagnose bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit Brust-, Prostata- oder Verdauungsorgan-Krebs
- Abbildung 8: Mögliche Verbindungswege zwischen Herzinsuffizienz und Krebs
- Abbildung 9: Auswirkungen des sympathischen Nervensystems auf Krebs
- Abbildung 10: Auswirkungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf Krebs
- Abbildung 11: Mögliche Mechanismen zur Vermittlung der Beziehungen zwischen Angststörungen und Herzgesundheit
- Abbildung 12: Modell der Beziehung zwischen Herzinsuffizienz und Alzheimer-Krankheit

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Grundlegende Merkmale der Studienstichprobe (nach 1:1-Matching nach Geschlecht, Alter, Indexjahr, Adipositas, Diabetes und jährlicher Beratungshäufigkeit) 100.124 gematchte Patienten bzgl. Geschlecht, Alter, Fettleibigkeit, Diabetes und jährliche Konsultationshäufigkeit
- Tabelle 2: Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und der Inzidenz von Krebsdiagnosen bei Patienten in Allgemeinpraxen in Deutschland (Cox-Regressionsmodelle)
- Tabelle 3: Vergleich von Herzinsuffizienz- und Krebsdiagnosen in Bezug auf Depressions- und Angstdiagnosen innerhalb von 5 Jahren nach dem Indexdatum bei Patienten in Allgemeinpraxen in Deutschland (Cox-Regressionsmodelle)
- Tabelle 4: Grundlegende Merkmale der Untersuchungsstichprobe der Herzinsuffizienzpatienten im Vergleich zu den verschiedenen Krebserkrankungen
- Tabelle 5: Vergleich von Herzinsuffizienz- und Krebsdiagnosen in Bezug auf die Demenzdiagnose innerhalb von 5 Jahren nach dem Indexdatum bei Patienten, die in Allgemeinpraxen in Deutschland verfolgt wurden (Cox-Regressionsmodelle)

1 Einleitung

1.1 Aktuelle Situation und Problemstellung

Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten geht eine Herzinsuffizienz noch immer mit einer sehr hohen Mortalität einher [1, 2]. 2019 lagen die Sterbefälle der Herzinsuffizienz in der Gruppe der Herz-Kreislaufkrankungen in Deutschland bei 10.7% (n= 35297 Verstorbene) [3]. Die Herzinsuffizienz zeigt ein schlechtes Outcome, was mit einer Krebserkrankung vergleichbar ist, wenn nicht sogar ein schlechteres Outcome aufweist [4]. Neben der hohen Mortalität zeigt die Herzinsuffizienz einen großen Anteil an Morbidität und eingeschränkter Lebensqualität [5]. Da herzinsuffiziente Patienten sich häufig im fortgeschrittenen Alter befinden, liegen häufig bereits bei Diagnosestellung mehrere Komorbiditäten vor [6].

Komorbiditäten können sich sehr stark auf die Lebensqualität und auch auf die Mortalität auswirken bzw. können die Prognose beeinflussen. Häufige Komorbiditäten sind kardiale Erkrankungen wie KHK, und Vorhofflimmern, aber auch extrakardiale Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz, Diabetes und COPD sind oft anzutreffen [7].

Bisher bezieht sich der Begriff Kardiotoxikologie hauptsächlich auf das Ziel kardiale Nebenwirkungen zu lindern bzw. rechtzeitig zu erkennen oder mögliche Folgen einer möglichen Herzerkrankung abzuwägen, die durch lebensnotwendige, teils kardiotoxisch wirkende Chemotherapeutika entstehen [8, 9].

Krebserkrankungen rücken jedoch immer häufiger in den Fokus im Sinne einer Komorbidität bei Herzinsuffizienz [10] und auch die Sterberate scheint bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Krebserkrankung erhöht zu sein [11]. In dieser Studie wird die Herzinsuffizienz mit verschiedenen Komorbiditäten verglichen. Außerdem wird untersucht, ob Patienten mit Herzinsuffizienz eine höhere Inzidenz von Krebserkrankungen aufweisen.

Auch Depressionen und Demenzerkrankungen scheinen mit einer Herzinsuffizienz vergesellschaftet zu sein, was ebenfalls in dieser Studie genauer beleuchtet wird, da diese Erkrankungen das Fortschreiten, die Prognose und auch die Mortalität ganz maßgeblich mit beeinflusst [12, 13].

1.2 Definitionen der Herzinsuffizienz

Von einer Herzinsuffizienz spricht man, wenn die Pumpleistung durch strukturelle und/oder funktionelle Herzanomalien eingeschränkt ist. Hierbei kann die Ejektionsfraktion (EF) sowie die Ventrikelfüllung in Ruhe und bei Belastung beeinträchtigt sein [1, 14].

Organe und Muskeln werden aus diesem Grund nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt, weswegen es zu Erschöpfung kommen kann. Außerdem kann es zu einem Blutrückstau in den venösen Gefäßen kommen und als Folge zu Wasseransammlungen im gesamten Körper, sodass Dyspnoe und Ödeme entstehen [1, 14].

Die Herzinsuffizienz kann man zum einen nach dem subjektiven Beschwerdeempfinden einteilen, nach der NYHA-Klassifikation (New York Heart Association). Hier gibt es 4 Stadien von NYHA 1, bei der es sich um eine Herzerkrankung ohne wesentliche körperliche Beeinträchtigungen handelt. Bei NYHA 4 hingegen zeigt sich eine Herzerkrankung mit deutlichen Einschränkungen bei körperlicher Belastung, als auch in Ruhe [15].

Bei der systolischen Herzinsuffizienz zeigt sich eine reduzierte Ejektionsfraktion entsprechend einer HFrEF (Heart Failure With Reduced Ejection Fraction). Die diastolische Herzinsuffizienz entspricht einer Relaxationsstörung des Ventrikels (entspricht HFpEF= Heart Failure With Preserved EF). Hier ist LV-Wanddicke vergrößert und kann auch einen vergrößerten Vorhof aufgrund von erhöhten Füllungsdrücken aufweisen. Die HFmrEF (Heart Failure with mildly reduced ejection fraction) entspricht einer Grauzone mit einer EF zwischen 41 und 49 %, die häufig eine milde systolische Dysfunktion aufweisen, gepaart mit Hinweisen auf eine diastolische Dysfunktion [2].

1.3 Ätiologie der Herzinsuffizienz

Es gibt verschiedene Ursachen für eine Herzinsuffizienz. Die Ätiologie unterscheidet sich zwischen Industrie- und Entwicklungsländern [16].

Insgesamt können bis zu 17 primäre Ursachen einer Herzinsuffizienz vorliegen [17]. Um eine effektive Therapie zu beginnen, ist es wichtig herauszufinden, wo die Ursachen der Herzinsuffizienz liegen [1, 2].

Die ischämische Herzerkrankung, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, die hypertensive Herzerkrankung und die rheumatische Herzerkrankung machen laut Ziaean [17] 2/3 aller Ursachen einer Herzinsuffizienz aus. Es wird beschrieben, dass in einkommensstarken Regionen häufig die ischämische Herzkrankheit und COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung) Ursachen einer Herzinsuffizienz sind, während in ärmeren Regionen der Welt eher hypertensive Herzerkrankungen, rheumatische Herzerkrankungen, Kardiomyopathien und Myokarditis ursächlich sind [17].

Häufig liegt eine Anomalie des Myokards vor, die zu einer verminderten Pumpfunktion führt. Zum einen kann dies durch eine Ischämie im Rahmen einer KHK verursacht sein bzw. durch Vernarbung am Herzen. Ebenso können aber auch genetische Ursachen (z.B. HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie, DCM=Dilatative Kardiomyopathie), toxische Ursachen (Amphetamine, Anabolika, Alkohol, Kokain) oder auch durch Immunmodulation (Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus erythematodes) und Entzündungen vorliegen (bakteriell, viral, Parasiten, Pilzkrankungen) [17].

Durch abnormale Füllungsverhältnisse kann es ebenfalls zu einer Herzinsuffizienz kommen, z.B. durch erworbene oder angeborene Klappenanomalien und myokardialen Defekten (Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekte). Perikardergüsse und Pericarditis constrictiva führen zu einer Behinderung der diastolischen Ventrikelfüllung, was zu einer oberen und unteren Einflusstauung führt. Hoher Volumenüberschuss bei Niereninsuffizienz oder große iatrogene Volumenzufuhr kann ebenfalls zu einer Herzinsuffizienz führen [1].

Die systolische Ventrikelfunktionsstörung liegt v.a. nach einer KHK, nach einem Myokardinfarkt oder einer Myokarditis vor. Hier ist das Schlagvolumen aufgrund dieser Erkrankungen verringert. Bei einer arteriellen Hypertonie oder bei zugrunde liegendem Klappenitium (z.B. Aortenklappenstenose) muss das Herz gegen einen erhöhten Widerstand anpumpen. Bei der diastolischen Ventrikelfunktionsstörung zeigt sich eine verminderte diastolische Dehnbarkeit z.B. bei linksventrikulärer

konzentrischer Hypertrophie, arterieller Hypertonie oder Herzbeutel-tamponade. Dies führt zu einer reduzierten Ventrikelfüllung. Außerdem können Herzrhythmusstörungen zu einer Herzinsuffizienz führen mit häufig akuter Dekompensation [1, 2, 18].

1.4 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Wenn das Herzzeitvolumen bei HFrEF aufgrund einer eingeschränkten Kontraktilität sinkt, führt dies zu einer gesteigerten Herzfrequenz durch Sympathikusaktivierung und Katecholaminausschüttung. Normalerweise kommt es bei gesunden Patienten mit steigender Herzfrequenz zu einer Zunahme der Kontraktionskraft. Bei HFrEF erfolgt bei steigender Herzfrequenz jedoch eine Abnahme der Kontraktionskraft [19].

Dies hat zur Folge, dass die Zeit der Diastole kürzer wird, die Koronardurchblutung abnimmt, was zu einer Koronarinsuffizienz führt und das Schlagvolumen vermindert. Es kommt zu einer Downregulierung der Beta-1-Rezeptoren, sodass das Noradrenalin weniger inotrop wirkt, jedoch der Arteriolen-tonus steigt und es durch Erhöhung des peripheren Widerstandes zu einer Nachlaststeigerung kommt. Auch der Frank-Starling Mechanismus, der bewirkt, dass Druck- und Volumenschwankungen ausgeglichen werden und stets beide Kammern das gleiche Volumen pumpen, nimmt im Verlauf der Herzinsuffizienz ab. Außerdem wird bei sinkendem systemarteriellem Druck durch Verminderung des Schlagvolumens und des verminderten Herzzeitvolumen die renale Perfusion eingeschränkt. Dies führt zur Ausschüttung der Protease Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat der Niere, was Angiotensinogen in Angiotensin I spaltet. Von dem Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) wird dies zu Angiotensin II gespalten, was zu einer Vasokonstriktion führt und den totalen peripheren Widerstand und die Nachlast erhöht. Dadurch nimmt der O₂-Verbrauch des Herzens zu und das Schlagvolumen ab. Ebenso wird durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) die Ausschüttung von Aldosteron angekurbelt, was zu einer vermehrten Natrium- und Wasserresorption in der Niere führt und die Vorlast erhöht. Außerdem verstärkt Aldosteron die vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II, was über die ADH-Ausschüttung ein gesteigertes Durstgefühl bewirkt. Die Folgen sind Ödeme und pulmonale Stauung. All diese Mechanismen führen zu einer Progression der Herzinsuffizienz. Im Verlauf kommt es

zu einem Umbau des Myokards (Remodeling) am Herzen mit exzentrischer (bei Volumenbelastung) oder konzentrischer Hypertrophie (bei Druckbelastung) [19-21].

Bei HFrEF entsteht ein Umbau des Myokards, da durch oxidativen Stress durch z.B. Ischämie, Infektionen oder Toxizität die Kardiomyozyten zu Grunde gehen. Bei HFpEF induzieren Komorbiditäten proinflammatorische Zustände, die letztlich zu Hypertrophie und steifen Kardiomyozyten führen [22].

1.5 Therapie der Herzinsuffizienz

Das Auftreten der Herzinsuffizienz kann minimiert bzw. verzögert werden, wenn die Risikofaktoren reduziert werden. Vor allem Diuretika, gefolgt von den RAAS-Inhibitoren, jedoch auch Betablocker tragen einen großen Effekt dazu bei, insbesondere bei älteren Hypertonikern, dass eine Herzinsuffizienz verzögert werden kann [23-25].

Bei Herzinsuffizienzpatienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, wird der Einsatz von SGLT2-Hemmern empfohlen, losgelöst davon, ob die Patienten einen Diabetes mellitus aufweisen oder nicht, da diese die Morbidität, Mortalität und ebenso Krankenhausaufenthalte verringern. SGLT2-Hemmer senken den Blutdruck, das Körpergewicht und bei Diabetikern eine Hyperglykämie [26]. Außerdem können diese Medikamente dazu beitragen, dass sich die Nierenwerte verbessern. Weiterhin wirken sie sich positiv auf die Todesraten bei Herz-Kreislaufkrankungen bei HFrEF aus [26-28].

Die Therapie der Grunderkrankungen ist außerdem ein wichtiger Bestandteil der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. So können z.B. eine arterielle Hypertonie, eine KHK, Arrhythmien oder Anämien therapiert werden, was dazu führen kann, dass eine Herzinsuffizienz deutlich gebessert werden kann. Aus diesem Grund ist die Diagnose der Komorbiditäten ein wichtiges Thema [1, 2].

Des Weiteren ist es wichtig, dass die Patienten sich compliant verhalten, d.h. dass sie regelmäßig ihre Medikamente einnehmen und ihren Lebensstil anpassen [29]. Bei 79,3 % der Patienten kam es zu einer Unterbrechung ihrer Herzinsuffizienztherapie in einem Zeitintervall von zwei Jahren, wobei am häufigsten die Diuretika nicht eingenommen wurden [30]. Aus diesem Grund ist eine

Patientenschulung mit Hilfe zur Eigenverantwortlichkeit empfehlenswert [31]. Tägliche Gewichtskontrolle lassen eine frühzeitige Überwässerung erkennen, wodurch einer frühzeitigen Dekompensation entgegengewirkt werden kann. Außerdem sollte eine Hypokaliämie vermieden werden, da hierdurch maligne Herzrhythmusstörungen begünstigt werden können [19].

Bei stabiler Herzinsuffizienz ist körperliche Aktivität sinnvoll, da diese die Hospitalisierungsrate senkt und ebenso die Mortalität [32, 33].

Einige Medikamente aggravieren eine Herzinsuffizienz, weswegen diese nicht eingesetzt werden sollte. Hierzu gehören u.a. NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika), Alpha1-Blocker, Klasse-I-Antiarrhythmika, Glitazone und trizyklische Antidepressiva [19].

Die Therapie richtet sich hauptsächlich an die HFrRF-Therapie und wird kontinuierlich verbessert. Sacubitril/Valsartan ist mittlerweile ein etabliertes Medikament in der Therapie der HFpEF. In der PARADIGM-HF Studie zeigte es eine Verbesserung der Gesamtmortalität und weniger Hospitalisierungen [34]. Die PIONEER-HF Studie empfiehlt einen frühen Beginn einer Therapie mit Sacubitril/Valsartan nach akuter Dekompensation im Krankenhaus, da es einen Vorteil in Bezug der genannten Vorteile (Reduktion von kardiovaskulären Todesfällen und Hospitalisierungen) im Vergleich zur Therapie mit Enalapril aufweist [35].

Die HFpEF-Therapie ist schwer zu handhaben, da es bisher kaum Studien gibt, wo sich gezeigt hat, dass die Therapie signifikant die Mortalität, Morbidität und Symptomatik verbessern konnte [36]. Die EMEPROR-preserved Studie hat allerdings gezeigt, dass Empagliflozin einen deutlichen positiven Effekt bei der HFpEF aufweist, indem Hospitalisierungen minimiert werden und auch im ambulanten Bereich eine Verringerung der diuretischen Therapie erreicht werden konnte. Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion von >60 % war allerdings der Effekt der minimierten Hospitalisierungen abgeschwächt [37].

Die Patienten mit HFmrEF scheinen dagegen auf ähnliche Therapien wie bei der HFrRF anzusprechen [1, 2].

1.6 Komorbiditäten der Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz ist oft vergesellschaftet mit vielen Komorbiditäten, sodass 98 % aller Patienten bereits bei der Diagnosestellung mindestens eine Komorbidität aufweisen [7].

Eine häufige Komorbidität ist die Niereninsuffizienz, die viele gemeinsame Risikofaktoren mit der Herzinsuffizienz teilt, wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie [1, 2, 38]. Liegt eine Niereninsuffizienz vor, ist dies der stärkste Vorhersagewert hinsichtlich der Mortalität bei Herzinsuffizienzpatienten, sogar wichtiger als die Ejektionsfraktion [7]. Leider kann aufgrund einer Niereninsuffizienz häufig keine evidenzbasierte Herzinsuffizienz-Therapie durchgeführt werden, die die Morbidität und Mortalität verringern könnte. Dies liegt unter anderem an der Hyperkaliämieeigung bei Niereninsuffizienz, sodass keine Therapie mit z.B. Aldosteronantagonisten durchgeführt werden kann, die eine schwere Herzinsuffizienz signifikant verbessern könnte [1, 2].

Es wird geschätzt, dass 25 % bis 63 % der Herzinsuffizienzpatienten eine Form des kardierenalen Syndroms gemäß der Definition der Acute Dialysis Quality Initiative haben (d. h. eine akute Nierenschädigung bei akuter Herzinsuffizienz oder eine chronische Nierenerkrankung bei chronischer Herzinsuffizienz aufweisen) [38].

Eine Studie von Shah et al. (2015) zeigte, dass die Herzinsuffizienz, neben der pAVK, die häufigste Erstmanifestation von kardiovaskulären Erkrankungen bei Typ-2-Diabetes ist [39]. Das Vorliegen von Diabetes und Herzinsuffizienz reduziert die Lebenserwartung und auch die Lebensqualität. Ein Novum ist, dass nicht mehr der Blutglucose-Spiegel bzw. die Blutzuckereinstellung für die Therapie entscheidend ist, sondern das Verhindern von kardiovaskulären Erkrankungen. Mittlerweile sind bei der Diabetes-Therapie die SGLT2-Hemmer sowie die GLP-1-Agonisten etabliert. Insbesondere die SGLT2-Hemmer senken die Mortalität und die Hospitalisierung und beeinflussen auch eine Niereninsuffizienz positiv [7, 40]. Des Weiteren wird bei Herzinsuffizienz bei Diabetes-Patienten zum einen teilweise eine ischämische Kardiomyopathie beobachtet und zum anderen eine diabetische Kardiomyopathie, die durch eine Insulinresistenz bedingt ist. Dieses führt zu Ablagerung von fortgeschrittenen glykierten Endprodukten, kardialer Lipotoxizität, endothelialer und mikrovaskulärer Dysfunktion, Veränderungen des Substratmetabolismus und

unangemessener neurohormoneller Reaktion. Des Weiteren fördert oxidativer Stress eine kardiale Dysfunktion [41].

Eine COPD kann hinsichtlich des Leitsymptoms Dyspnoe schwer von einer Herzinsuffizienz zu unterscheiden sein, weswegen NT-proBNP bestimmt werden sollte, um die beiden Erkrankungen voneinander zu differenzieren [42]. Obwohl Beta-Blocker den FEV1 bei der Spirometrie reduzieren kann, kam es zu keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität, weswegen eine Gabe von Beta-Blockern bei Patienten mit Herzinsuffizienz und COPD grundsätzlich empfohlen wird [1, 2].

1.6.1 Krebs als Komorbidität der Herzinsuffizienz

Obwohl die Forschung und Therapieansätze sich fortlaufend weiterentwickeln, ist die Herzinsuffizienz weiterhin eine Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität einhergeht und auch im engen Zusammenhang mit Komorbiditäten steht [1, 2].

Der Begriff Kardio-Onkologie bezieht sich bislang auf kardiovaskuläre Erkrankungen, mit dem Ziel die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu senken. Die Überlebensraten bei Krebspatienten nehmen dank neuer Therapieansätze glücklicherweise zu. Eine Herzinsuffizienz kann weiterhin als Folge einer Chemotherapie auftreten wie eine retrospektive Studie zeigte. Hier entwickelten 6,6 % der Brustkrebs-Patienten oder Patienten mit hämatologischem Krebs eine Herzinsuffizienz [9].

Kardiotoxisch wirkende Chemotherapeutika, wie z.B. Anthracycline bedürfen regelmäßigen Herzfunktionskontrollen (z.B. mittels Echokardiografie), um eine Verschlechterung der Herzfunktion frühzeitig zu detektieren. Bei Entwicklung einer moderaten bis schweren Herzinsuffizienz während einer Chemotherapie, sollte diese beendet und eine HFrEF-Therapie begonnen werden [43]. Bei Hochrisikopatienten bzgl. einer Herzinsuffizienz, die eine hochdosierte Chemotherapie erhalten, ist der frühzeitige Beginn mit einem ACE-Hemmer empfehlenswert, um einer Kardiotoxizität vorzubeugen und das kardiologische Outcome zu verbessern [44]. Es müssen einerseits lebensnotwendige Krebstherapien durchgeführt werden, andererseits die Folgen einer möglichen Herzerkrankung, die durch eine Chemotherapie

hervorgerufen wurde, minimiert werden [45]. Bei Besserung der LV-Funktion muss erwogen werden, ob und welche Chemotherapie angewendet wird [43].

Es gibt jedoch neue Erkenntnisse, dass Herzinsuffizienzpatienten eine erhöhte Inzidenz von Krebserkrankungen aufweisen. Ebenso scheint die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Krebserkrankung erhöht zu sein [11].

Aus diesem Grund wurde in dieser Studie der Fokus auf das Krebsrisiko bei Herzinsuffizienzpatienten gelegt.

1.6.2 Depressionen als Komorbidität der Herzinsuffizienz

Bei Krebspatienten sind psychische Erkrankungen häufige Komorbiditäten, sodass Depressionen und Ängste die Lebensqualität sowie das Überleben beeinträchtigen können [46]. Ebenso sind bei bis zu 20 % der Patienten mit Herzerkrankungen psychische Komorbiditäten wie Depressionen oder Angststörungen zu finden, was sich ebenfalls negativ auf Morbidität und die Lebensqualität auswirken kann. Oft werden Angststörungen oder Depressionen nicht diagnostiziert und dementsprechend nicht therapiert, obwohl die Kosten für die Gesundheitsversorgung für die Patienten mit Herzinsuffizienz und Depressionen 33 % mehr Kosten verursachen im Vergleich zur Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Depression [12].

Da Patienten immer älter werden und länger mit ihren Herzerkrankungen durch bessere Behandlungsmöglichkeiten überleben, sollten auch psychische Erkrankungen mit in die Therapie einbezogen werden [12]. So wurde bereits 2014 diskutiert, ob die American Heart Association die Empfehlungen herausgegeben sollte, die Depression als Risikofaktor bei Patienten mit Herzerkrankungen anzusehen [47]. Leider hat sich bis heute nur wenig an der klinischen Praxis geändert und Screening Verfahren sind bis heute nicht etabliert [48].

1.6.3 Demenz als Komorbidität der Herzinsuffizienz

Die Anzahl an Demenz erkrankter Menschen wurde im Jahre 2010 bereits auf ca. 35,6 Millionen Menschen weltweit datiert. Vermutungen legen nahe, dass sich diese Zahl bis 2030 fast verdoppelt könnte [49].

Die vaskuläre Demenz ist eine häufige Demenzerkrankung, die sich als Folge von Hirnblutungen oder Schlaganfällen entwickeln könnte. Eine gemischte Demenz ist eine Alzheimer-Demenz, die mit einer vaskulären Pathologie koexistiert, wobei die Ursache einer Alzheimer-Demenz oftmals unbekannt ist und es bislang keine quantifizierte Therapie gibt [50].

Psychische Störungen, kognitive Beeinträchtigungen sowie Schlaganfälle wurden bislang nicht oder nur am Rande als Komorbidität für eine Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht. Hier sollte aus diesem Grunde zukünftig ein vermehrtes Augenmerk drauf gerichtet werden [51].

Akute Zerebrale Minderperfusionen resultieren oftmals durch Schlaganfälle, während andersrum die Herzinsuffizienz als Auslöser für chronisch niedrige Perfusionen angesehen werden und zu dauerhaften cerebralen Schädigungen bzw. Veränderungen führen kann. Der Bayliss-Effekt bewirkt, dass das Gehirn z.B. bei Blutdruckspitzen geschützt wird im Rahmen einer vaskulären Autoregulation. Bei niedrigen Perfusionsdrücken kann es zur Beeinträchtigung der Kognition aufgrund einer regionalen Hypoperfusion kommen [51].

Herzinsuffizienz und Demenz sind beides Erkrankungen des älteren Menschen. Ihre Prävalenz liegt nach Schätzungen zwischen 25-75 %, wobei viele Fälle jedoch nicht erkannt werden. Bei gemeinsamem Vorliegen beider Erkrankungen gehen diese mit einer schlechten Prognose einher, da es zu einem Verlust der Unabhängigkeit und einer Verschlechterung der Lebensqualität kommt ist. Oft beginnt eine kognitive Beeinträchtigung schleichend und kann sich im Verlauf progredient zeigen. Zeitweise beginnt diese jedoch auch mit einem Delir, z.B. während einer Krankenhausaufnahme in Verbindung mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz und ist dann oft mit einer erhöhten Sterblichkeit bzw. längerer Krankenhausverweildauer assoziiert [52].

Die beiden Erkrankungen teilen einige Risikofaktoren wie z.B. arterielle Hypertonie, einen hohen Cholesterinspiegel, körperliche Inaktivität und Adipositas. Der Hauptrisikofaktor für die Demenz ist das gehobene Alter. Außerdem spielen eine familiäre Vorbelastung sowie geringe Bildung und die Hypotonie eine Rolle [13].

Auch die Herzinsuffizienz scheint ein weiterer Risikofaktor zu sein, da diese mit einem erhöhten Risiko für Demenz bzw. mit Morbus Alzheimer einhergeht [53].

Da beide Erkrankungen mit einem fortgeschrittenen Alter der Patienten und Patientinnen assoziiert sind, treten diese häufig gemeinsam auf und bewirken höhere Kosten für das Gesundheitswesen, da kognitive Beeinträchtigungen häufigere Krankenhausaufnahmen und erhöhte Sterblichkeitsraten aufweisen [13].

Patienten und Patientinnen mit Herzinsuffizienz, die an Demenz bzw. kognitiver Beeinträchtigung leiden sind teilweise nicht mehr in der Lage die Herzinsuffizienztherapie einzuhalten, was wiederum zu einer weiteren Verschlechterung der Herzinsuffizienz führt. Eine cerebrale Hypoperfusion durch die Herzinsuffizienz führt somit zu weiterer kognitiver Beeinträchtigung und Gedächtnisverlust, was zu einer Abwärtsspirale führt [51].

1.6.4 Fragestellung dieser Arbeit

Auch heute noch weist die Herzinsuffizienz eine hohe Mortalität auf. Häufig bringen die Patienten viele Komorbiditäten mit. Es gibt erste Hinweise, dass eine Krebserkrankung eine Komorbidität einer Herzinsuffizienz sein kann [10]. Es wird vermutet, dass eine Herzinsuffizienz ein onkongener Zustand ist, denn bereits im Mausmodell zeigte sich, dass eine Herzinsuffizienz mit einem erhöhten Tumorwachstum verbunden ist, unabhängig von den hämodynamischen Gegebenheiten [54]. Außerdem stehen Depressionen und Demenzerkrankungen immer mehr im Fokus als Komorbiditäten von Herzinsuffizienzpatienten.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, zu evaluieren, ob das Risiko von Herzinsuffizienzpatienten erhöht ist an Krebs zu erkranken bzw. wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist und welche Krebsarten möglicherweise vermehrt auftreten. Außerdem wurde evaluiert, wie das Verhältnis von Depressionen bzw. Angststörungen und Demenzerkrankungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist, im Vergleich zu Patienten mit Krebserkrankungen.

In einer retrospektiven Kohortenstudie an einem großen Kollektiv von Patientinnen und-Patienten, die zwischen Januar 2000 und Dezember 2018 in dieser Studie eingeschlossen wurden, untersuchten wir die Inzidenz von Krebserkrankungen sowie deren Art und sowie die Inzidenz von Depressionen und Demenzerkrankungen im

Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs, Prostatakrebs und Krebs der Verdauungsorgane.

2 Material und Methoden

Die Datenbank Disease Analyzer (IQVIA) dient als Basis dieser Studie [55]. Die anonymisierten Daten wurden von etwa 3 % aller ambulanten Praxen in Deutschland erhoben [56-58]. Bereits vorangegangene Studien haben gezeigt, dass die Datenbank bzgl. der Prävalenz und Inzidenz einen guten Querschnitt über häufige, in der Gesellschaft vorkommende, Krankheiten darstellt [55].

Die longitudinale Datenbank Disease Analyzer beinhaltet regelmäßig überprüfte Daten, die stetig erweitert werden und hinsichtlich neuer Kodierungsklassifikationen von Diagnose und Therapie verknüpft und ausgewertet werden. Hierbei werden ausschließlich anonymisierte Informationen von privat- sowie gesetzlich versicherten Patienten repräsentativ mit einbezogen. Becher et al. bestätigt die Repräsentativität des Disease Analyzers, welcher bereits in mehreren Publikationen als Grundlage diente [59-62].

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Herzinsuffizienzpatienten mit Krebs als Komorbidität

Die von Roderburg et al. (2021) erhobene retrospektiven Kohortenstudie umfasst über 18-jährige Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose Herzinsuffizienz (ICD-10: I50). Herzinsuffizienzpatienten, welche mindestens 12 Monate vor dem Indexdatum keine Krebsdiagnose aufwiesen, wurden entsprechend ihrem Alter, ihrem Geschlecht, dem Indexjahr, Diabetes, Konsultationshäufigkeit sowie Fettleibigkeit mit Patienten ohne Herzinsuffizienz gematcht. Hierbei wurde die Konsultationshäufigkeit mit einbezogen, sodass ein Vergleich von Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz erfolgen konnte (Abbildung 1) [57].

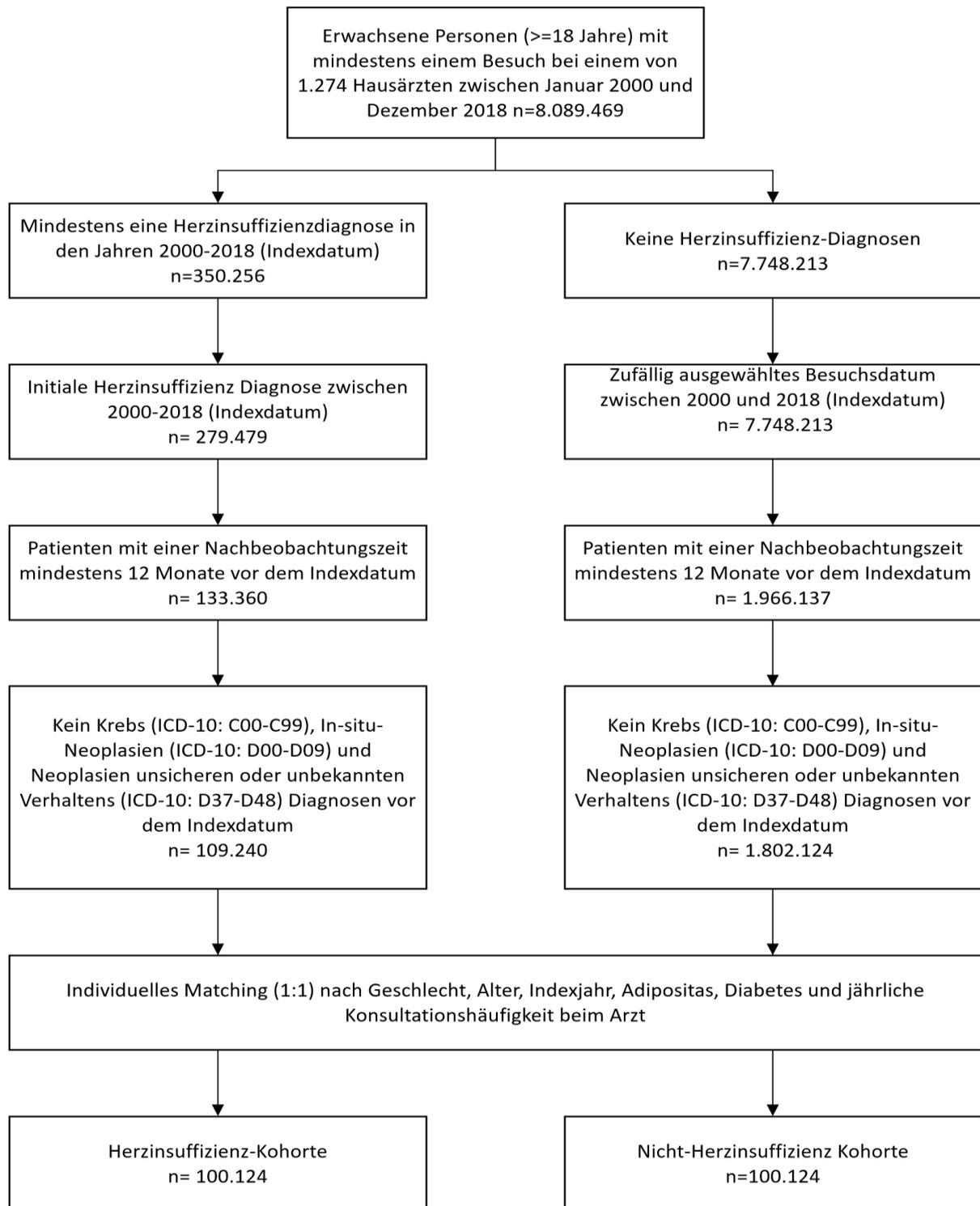


Abbildung 1: Auswahl der Studienpatienten der Herzinsuffizienz und nicht Herzinsuffizienzpatienten [57]

2.1.2 Herzinsuffizienzpatienten mit Depression als Komorbidität im Vergleich zu Krebspatienten

Loosen et al. (2021) bezog in seiner Studie Herzinsuffizienzpatienten mit Depression als Komorbidität im Vergleich zu an Brustkrebs (ICD-10: C50), an Krebs der Verdauungsorgane (ICD-10: C15-C26) und an Prostatakrebs (ICD-10: C61) erkrankten Patienten mit ein, die sich zwischen Januar 2000 und Dezember 2018 in den an der Studie teilnehmenden Hausarztpraxen vorstellten. Hierbei wurde beobachtet, wie häufig im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung eine Depression oder Angststörung auftritt im Vergleich zu einer Depression/Angststörung bei Herzinsuffizienzpatienten. Patienten bei denen vor dem Indexdatum Krebsdiagnosen (ICD-10: C00-C99), in situ Neoplasien (ICD-10: D00-D99) und Neoplasien unklarer Genese (ICD-10: D37-D48) sowie Depression (ICD-10: F32, F33) oder Angststörungen (ICD-10: F41) aufwiesen, wurden von dieser Studie ausgenommen (Abbildung 2) [56].

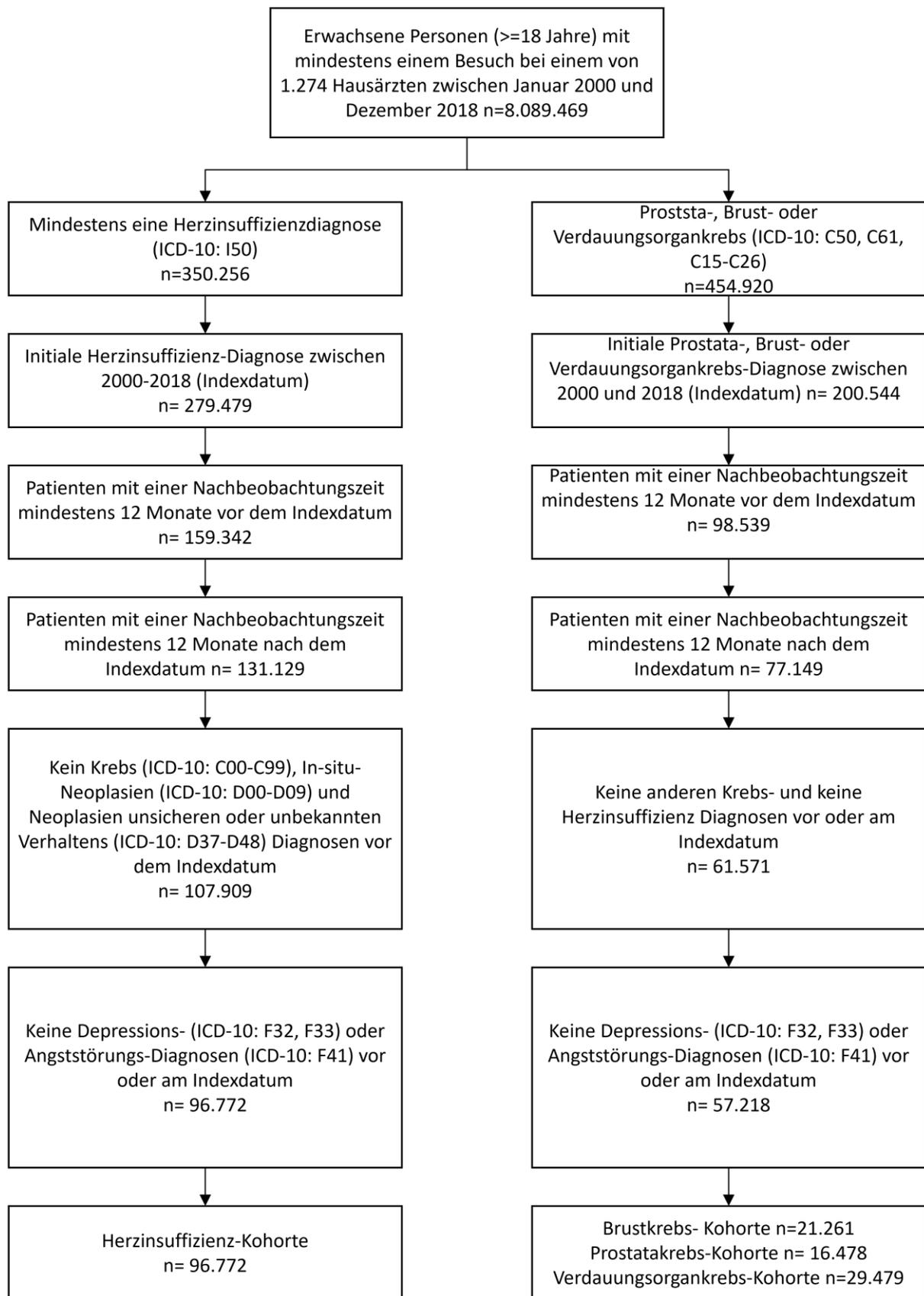


Abbildung 2: Auswahl der Studienpatienten bzgl. Herzinsuffizienz und Depression im Vergleich zu Krebserkrankungen [56]

2.1.3 Herzinsuffizienzpatienten mit Demenz als Komorbidität im Vergleich zu Krebspatienten

Roderburg et al. (2021) bezog in seiner Studie Herzinsuffizienzpatienten mit Demenz als Komorbidität im Vergleich zu an Brustkrebs (ICD-10: C50), an Krebs der Verdauungsorgane (ICD-10: C15-C26) und an Prostatakrebs (ICD-10: C61) erkrankten Patienten mit ein, die sich zwischen Januar 2000 und Dezember 2018 in den an der Studie teilnehmenden Hausarztpraxen vorstellten. Hierbei wurden nur Patienten über 65 Jahre eingeschlossen, die keine Demenz (ICD-10: F00-F03, G30) oder leichte kognitive Störungen (ICD-10: F06.7) vor dem Indexdatum aufwiesen, sodass eine Aussage über das Auftreten von psychiatrischen Diagnosen ermöglicht wurde (Abbildung 3) [58].

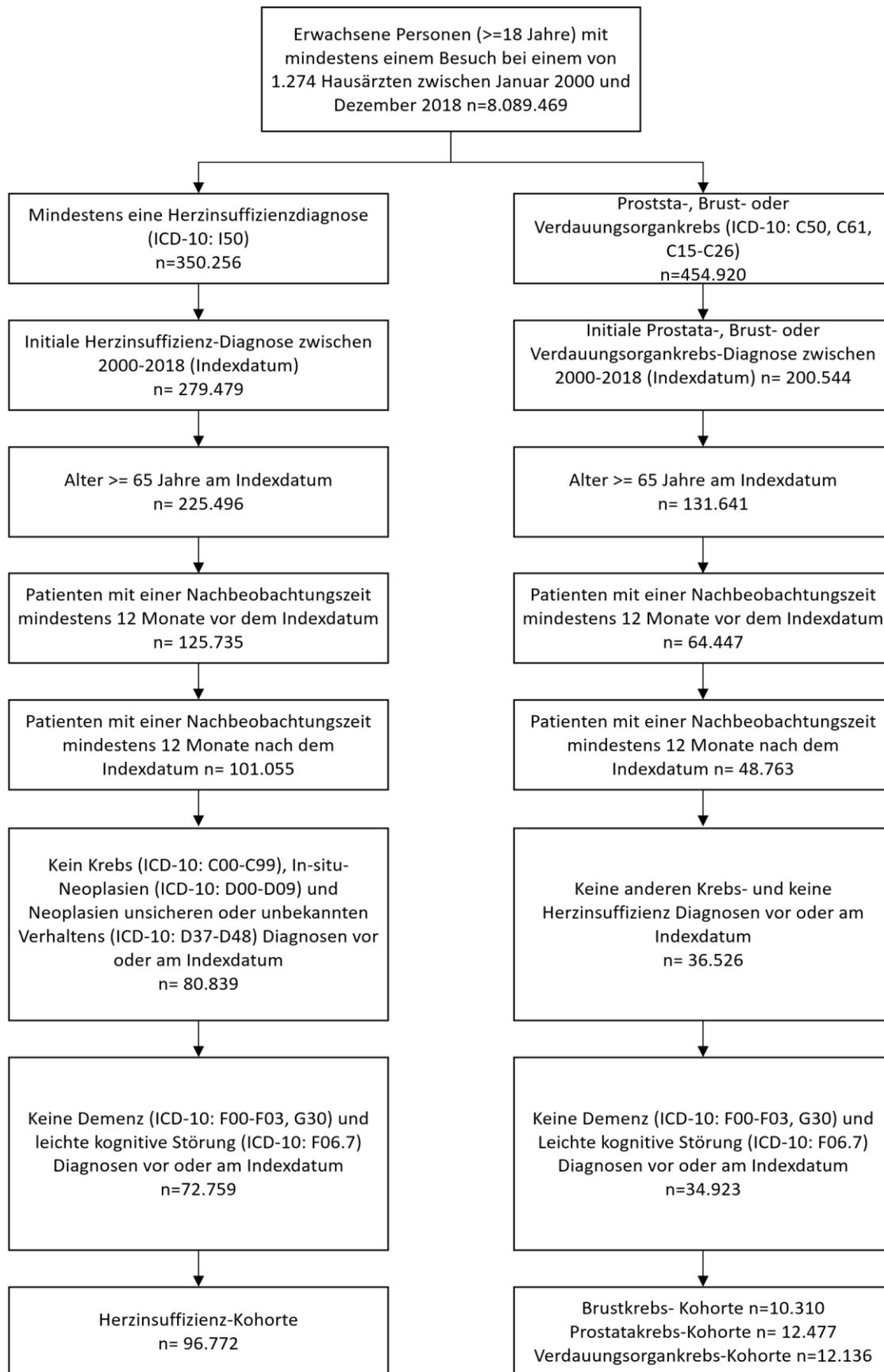


Abbildung 3: Auswahl der Studienpatienten bzgl. Herzinsuffizienz und Demenz im Vergleich zu Krebserkrankungen [58]

2.2 Statistische Auswertungen

2.2.1 Herzinsuffizienzpatienten mit Krebs als Komorbidität

Mit Hilfe von Chi-Quadrat-Testen wurden kategoriale Variablen auf ihre Unabhängigkeit unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Stichprobe getestet [63]. Kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests bzgl. ihrer Tendenzgleichheit zweier gepaarter Stichproben ausgewertet [64]. Hazard-Regressionsmodelle sollten den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Eintreten von möglichen Ereignissen wie Herzinsuffizienz und Krebserkrankungen abschätzen [65]. Um die fehlerhafte Annahme bzw. Ablehnung der getroffenen Hypothesen zu prüfen, wurden diese durch eine Bonferroni-Korrektur getestet [66].

Die Auswertung erfolgte mit der SAS Version 9.4 (SAS Institute, Cary, USA), wobei als statistisch signifikant lediglich p-Werte unter 0,05 befunden wurden [57].

2.2.2 Herzinsuffizienzpatienten mit Depression als Komorbidität im Vergleich zu Krebspatienten

Mit Hilfe der in 2.2.1 beschriebenen Tests wurden die Patientenkohorten, die innerhalb von 12 Monaten vor dem Indexdatum dokumentiert wurden hinsichtlich ihrer Komorbiditäten verglichen. Dazu wurden Osteoarthritis (ICD-10: M15-M19), periphere Arterienerkrankung (ICD-10: I70.2, I73.9), Fettstoffwechselstörungen (ICD-10: E78), Hypertonie (ICD-10: I10), chronische Erkrankungen der unteren Atemwege (ICD-10: J40-J47), Leberfunktionsstörungen (ICD-10: K70-77), Erkrankungen des Ösophagus, des Magens und des Duodenums (ICD-10: K20-31), Diabetes mellitus (ICD-10: E10-14), Schlaganfall inkl. TIA (ICD-10: I63, I64, G45), Adipositas (ICD-10: E66) und Myokardinfarkt (ICD-10: I21-I23, I25.2) überprüft [56]. Um die Inzidenz von Depressionen und Angststörungen zu ermitteln, wurden die Kaplan-Meier-Kurven innerhalb von 5 Jahren nach dem Indexdatum angewandt [56].

Im Vergleich zu Patienten mit Brustkrebs, Prostatakrebs und Krebs der Verdauungsorgane wurden Verbindungen zwischen Depressionen oder Angststörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz mittels des multivariablen Hazard-

Regressionsmodells erstellt und nach Alter, Komorbidität und Geschlecht angenähert [56].

2.2.3 Herzinsuffizienzpatienten mit Demenz als Komorbidität im Vergleich zu Krebspatienten

Wie bei 2.2.1 und 2.2.2 wurden die Unterschiede in den Stichprobenmerkmalen zwischen Patienten mit Herzinsuffizienz und solchen mit Brust-, Prostata- oder Verdauungsorgan-Krebs mit Chi-Quadrat-Tests für kategorische Variablen und Wilcoxon-Tests für kontinuierliche Variablen statistisch untersucht [58].

Wie bei 2.2.2 beschrieben wurden die innerhalb von 12 Monaten vor dem Indexdatum Komorbiditäten dokumentiert und untersucht. Dabei wurden die Patienten in fünf Altersgruppen (65-70, 71-75, 76-80, 81-85, >85 Jahre) unterteilt und für den Vergleich von Herzinsuffizienz mit Krebs der Verdauungsorgane nach Geschlecht aufgeteilt [58].

2.3 Ethische Standards

Da nur ausnahmslos anonymisierte Patientendaten verwendet bzw. ausgewertet wurden, war in Rücksprache mit der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel kein Ethikantrag notwendig (Aktenzeichen: D 413/21) [56-58].

Die Auswertung erfolgte entsprechend der Richtlinien für gute Praxis der Sekundärdatenanalyse [67].

3 Ergebnisse

In der auszuwertenden Studie wurde, wie in Tabelle 1 ersichtlich, insgesamt 100.124 Patienten mit Herzinsuffizienz mit einbezogen und mit der gleichen Anzahl an Patienten bzgl. Geschlecht, Alter, Fettleibigkeit, Diabetes und jährliche Konsultationshäufigkeit beim Hausarzt gematcht. Das Durchschnittsalter betrug 72,6 Jahre, wovon 54,0 % weiblich waren. 37,4 % der Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz hatten Diabetes mellitus und 15,9 % waren fettleibig. Im Durchschnitt besuchten die Patienten ihren Hausarzt sechs Mal pro Jahr während der Follow-up Zeit [57].

3.1 Herzinsuffizienz mit Krebs als Komorbidität

Tabelle 1: Grundlegende Merkmale der Studienstichprobe (nach 1:1-Matching nach Geschlecht, Alter, Indexjahr, Adipositas, Diabetes und jährlicher Beratungshäufigkeit) 100.124 gematchte Patienten bzgl. Geschlecht, Alter, Fettleibigkeit, Diabetes und jährliche Konsultationshäufigkeit [57]

| Variable | Anteil der Betroffenen unter Patienten mit Herzinsuffizienz (%) N=100.124 | Anteil der Betroffenen unter Patienten ohne Herzinsuffizienz (%) N=100.124 | p-Wert |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Alter (Durchschnitt, SD) | 72,6 (12,2) | 72,6 (12,2) | <0,001 |
| Alter <=60 | 16,5 | 16,9 | <0,001 |
| Alter 61-70 | 20,3 | 20,6 | |
| Alter 71-80 | 34,9 | 35,1 | |
| Alter >80 | 28,3 | 27,4 | |
| Frauen | 54,0 | 54,0 | <0,001 |
| Männer | 46,0 | 46,0 | <0,001 |
| Diabetes | 37,4 | 37,4 | <0,001 |
| Fettleibigkeit | 15,9 | 15,9 | <0,001 |
| Jährliche Konsultationshäufigkeit beim Arzt | 6,0 (5,7) | 6,0 (5,7) | <0,001 |

Anteil der Patienten in % angegeben, SD: Standardabweichung

In Abbildung 4 sieht man das Auftreten einer Krebserkrankung im 10-Jahres Follow-up nach der Diagnose der Herzinsuffizienz als Indexdatum. Bei den Herzinsuffizienzpatienten entwickelten sich in 25,7 % der Fälle eine Krebserkrankung, jedoch nur in 16,2 % bei den gematchten Patienten ohne Herzinsuffizienz [57].

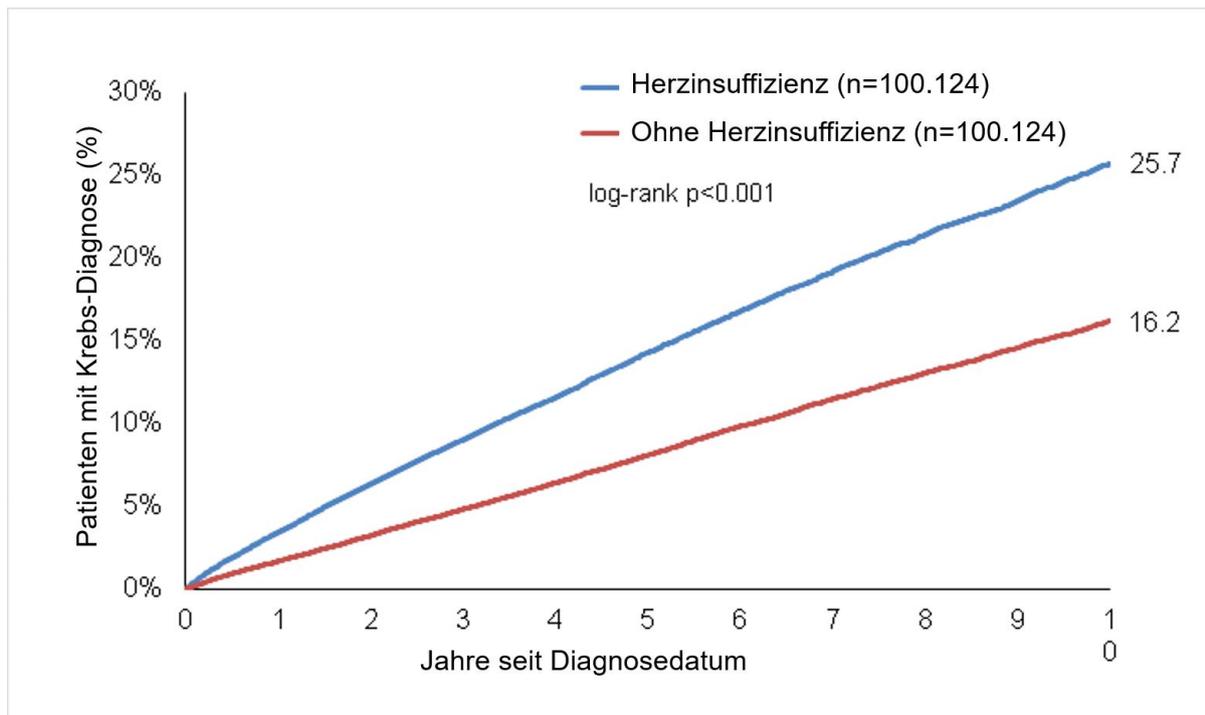


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz bis zur Krebsdiagnose bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz [57]

In den Abbildung 5 sieht man den prozentualen Anteil der Patienten, die im 10-Jahres Follow-up nach Diagnose der Herzinsuffizienz eine Krebsdiagnose entwickelt haben. Männer und Frauen sind jeweils in unterschiedlichen Diagrammen dargestellt. Bei den Herzinsuffizienz-Patientinnen entwickelten 23,2 % im 10-Jahres Follow-up eine Krebserkrankung, ohne Herzinsuffizienz zeigten 13,8 % eine Krebserkrankung. Bei den Männern mit Herzinsuffizienz haben nach 10 Jahren 28,6 % eine Krebsdiagnose entwickelt, Patienten ohne Herzinsuffizienz zeigten, im Vergleich jedoch nur in 18,8 % der Fälle eine neue Krebsdiagnose [57].

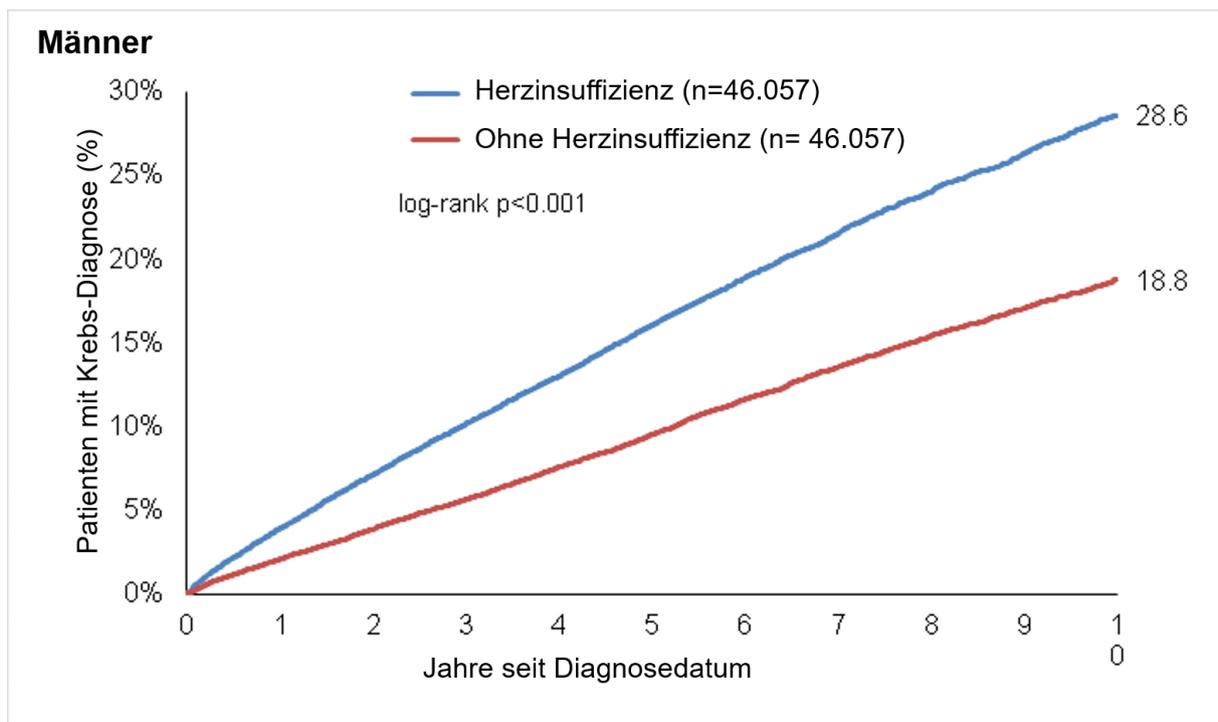
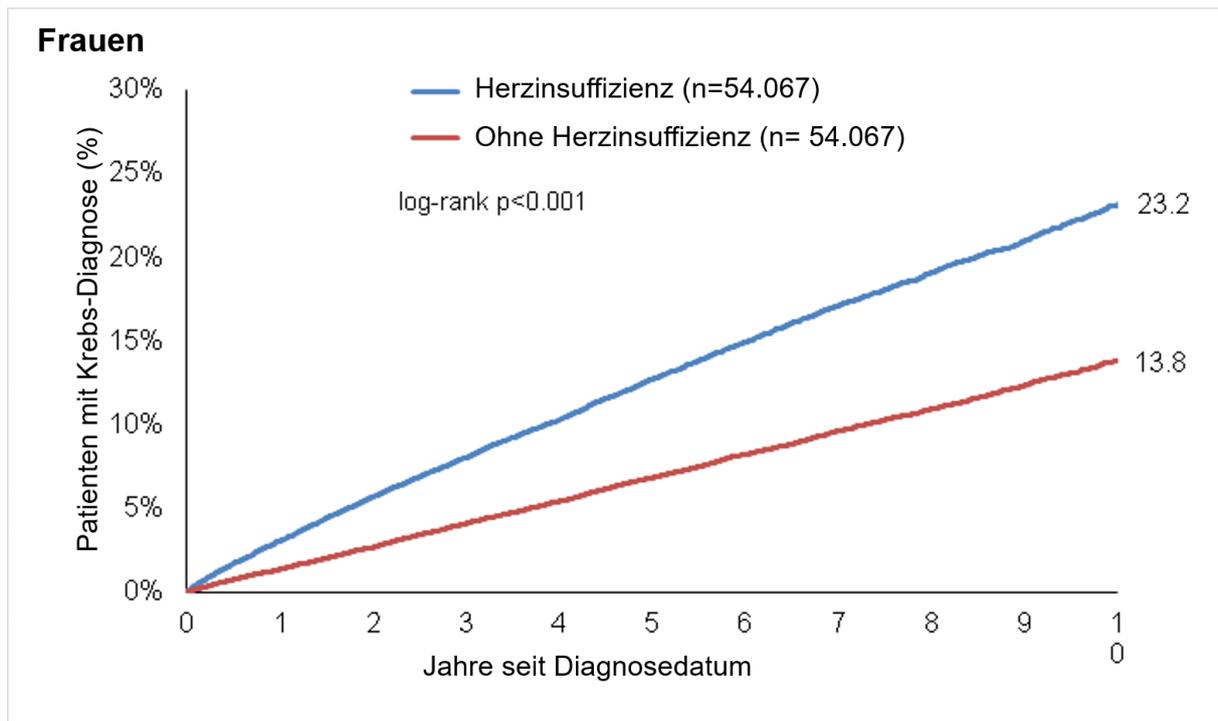
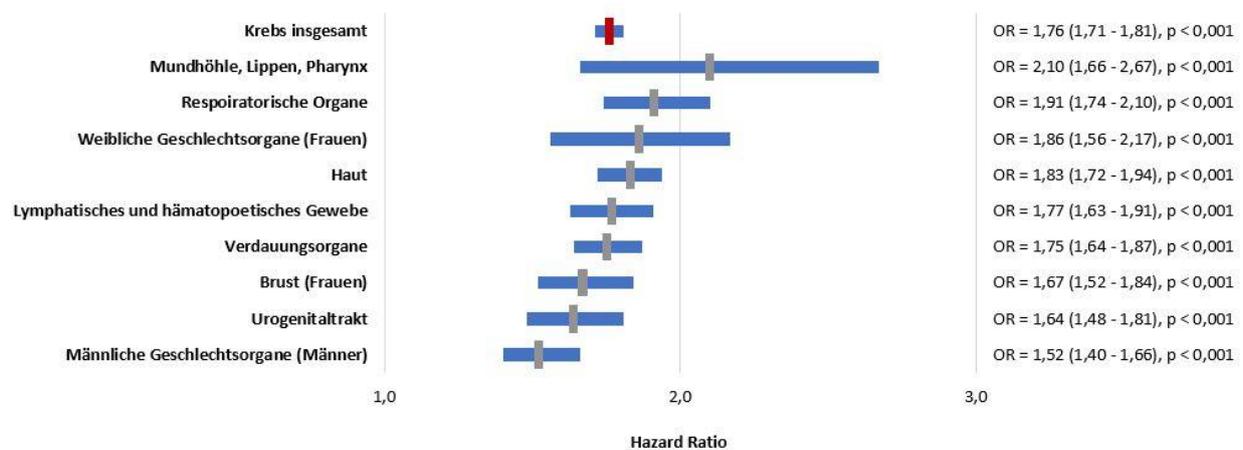


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit von der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz bis zur Krebsdiagnose bei Frauen und Männern mit und ohne Herzinsuffizienz [57]

Die Regressionsanalyse zeigte eine signifikante Korrelation einer Herzinsuffizienz mit einer Krebserkrankung (HR: 1,76, $p < 0,001$ insgesamt, HR: 1,85, $p < 0,001$ bei Frauen, HR: 1,69, $p < 0,001$ bei Männern) [57].

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer Herzinsuffizienz sowie sämtlichen Krebsarten (HR: 1,76, $p < 0,001$). Den stärksten Zusammenhang zeigte sich zwischen einer Krebserkrankung des Pharynx, der Mundhöhle und der Lippen (HR: 2,10, $p < 0,001$), gefolgt von einer Krebserkrankung der respiratorischen Organe (HR: 1,91, $p < 0,001$). Die schwächste Assoziation zwischen Herzinsuffizienz und Krebserkrankung, die dennoch hoch signifikant war, ist die Krebserkrankung der männlichen Genitalorgane (HR: 1,52, $p < 0,001$) [57].

Tabelle 2 Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und der Inzidenz von Krebsdiagnosen bei Patienten in Allgemeinpraxen in Deutschland (Cox-Regressionsmodelle) [57]



3.2 Herzinsuffizienzpatienten mit Depression als Komorbidität

Eine weitere wichtige Komorbidität der Herzinsuffizienz ist die Depression. Insgesamt wurden 96.772 Patienten mit Herzinsuffizienz eingeschlossen, 21.261 Patienten mit Brustkrebs, 16.478 Patienten mit Prostatakrebs sowie 29.479 Patienten mit einer Krebserkrankung der Verdauungsorgane. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 71,8 Jahre für die Herzinsuffizienzpatienten, bei 62,9 Jahre bei den Brustkrebspatienten, bei 70,0 Jahren für die Prostatapatienten und bei 66,9 Jahren für die Patienten mit Krebs der Verdauungsorgane [56].

In der Abbildung 6 verglichen wir die Inzidenz der Depression nach Diagnose der verschiedenen Erkrankungen, d.h. einer Herzinsuffizienz, Brustkrebs, Prostatakarzinom oder Krebserkrankung der Verdauungsorgane. 23,1 % dieser Patienten entwickelten nach Diagnose einer Herzinsuffizienz innerhalb von 5 Jahren

eine Depression. 25,7 % der Brustkrebspatienten, 22,1 % der Verdauungsorgankrebspatienten und 15,0 % der Prostatakarzinompatienten entwickelten in diesem Zeitraum eine Depression [56].

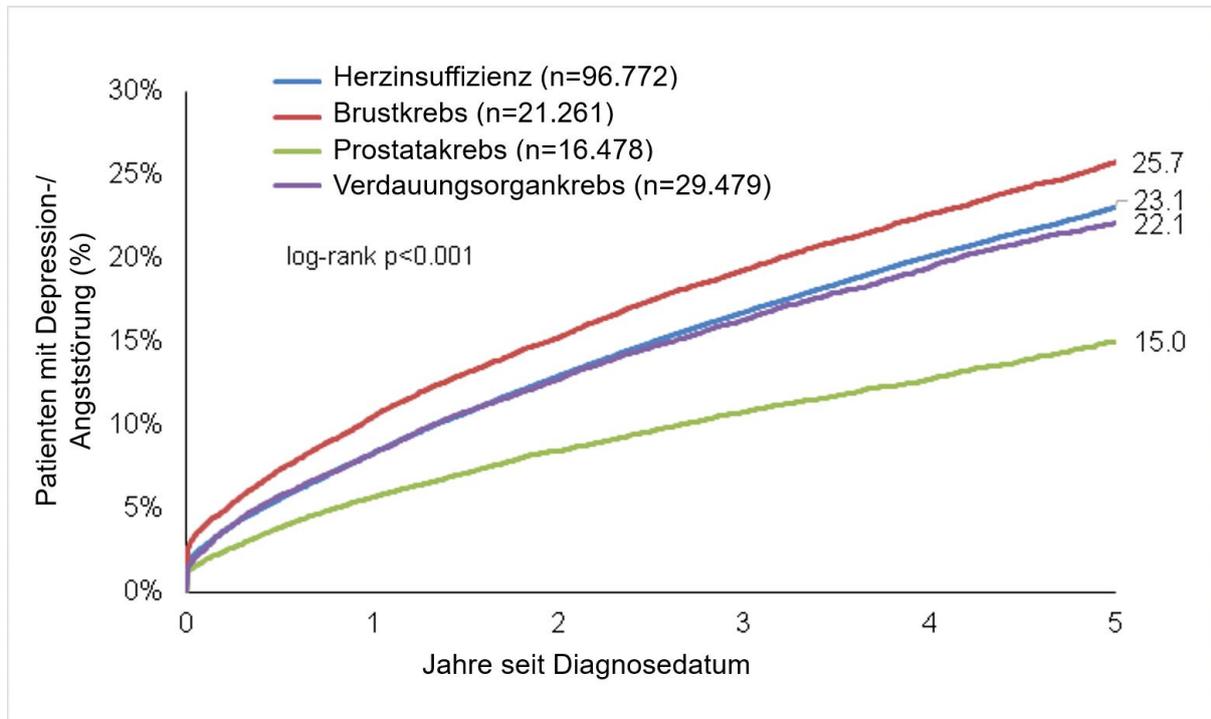


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Depression-/Angststörungsdiagnose bei Patienten mit Herzinsuffizienz bzw. den verschiedenen Krebsdiagnose [56]

Wendet man die Multivariate Cox-Regression an, zeigt sich, dass Herzinsuffizienzpatienten im Vergleich zu Prostatakarzinompatienten eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten eine Depression zu entwickeln (hazard ratio (HR): 1,66 (95 % Konfidenzintervall 1,58-1,72, $p < 0,001$, Tabelle 3) [56].

Auch bei Patienten, die eine Krebserkrankung der Verdauungsorgane hatten, zeigten nicht so häufig eine Depression, wie Patienten mit einer Herzinsuffizienz (HR 1,17 (1,14-1,21, $p < 0,001$). Allein Patienten, die an Brustkrebs erkrankten, zeigten häufiger eine Depression als Patienten mit Herzinsuffizienz (HR 1,01 (0,98-1,04), $p = 0,601$, Tabelle 3) [56].

Tabelle 3: Vergleich von Herzinsuffizienz- und Krebsdiagnosen in Bezug auf Depressions- und Angstdiagnosen innerhalb von 5 Jahren nach dem Indexdatum bei Patienten in Allgemeinpraxen in Deutschland (Cox-Regressionsmodelle) *Multivariate Cox-Regression adjustiert für Alter, Geschlecht und Komorbiditäten (Diabetes, Adipositas, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, periphere Arterienerkrankung, Myokardinfarkt, Schlaganfall inkl. TIA, Lebererkrankungen, Erkrankungen der Speiseröhre, des Magens und des Zwölffingerdarms, chronische Erkrankungen der unteren Atemwege und Osteoarthritis) [56]

| Variable | Hazard Ratio (95 % CI)* | p-Wert |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Herzinsuffizienz vs. Krebs insgesamt | 1,20 (1,18-1,23) | <0,001 |
| | | |
| Herzinsuffizienz vs. Brustkrebs | 1,01 (0,98-1,04) | 0,610 |
| Alter ≤60 | 0,98 (0,94-1,03) | 0,514 |
| Alter 61-70 | 0,98 (0,93-1,04) | 0,477 |
| Alter 71-80 | 1,03 (0,97-1,09) | 0,384 |
| Alter >80 | 0,96 (0,87-1,07) | 0,447 |
| | | |
| Herzinsuffizienz vs. Prostatakrebs | 1,66 (1,59-1,72) | <0,001 |
| Alter ≤60 | 1,43 (1,31-1,57) | <0,001 |
| Alter 61-70 | 1,69 (1,58-1,81) | <0,001 |
| Alter 71-80 | 1,63 (1,53-1,74) | <0,001 |
| Alter >80 | 1,45 (1,28-1,64) | <0,001 |
| | | |
| Herzinsuffizienz vs. Verdauungsorgankrebs | 1,17 (1,14-1,21) | <0,001 |
| Alter ≤60 | 1,13 (1,06-1,20) | <0,001 |
| Alter 61-70 | 1,17 (1,10-1,25) | <0,001 |
| Alter 71-80 | 1,20 (1,13-1,27) | <0,001 |
| Alter >80 | 1,12 (1,02-1,23) | 0,022 |
| Frauen | 1,16 (1,11-1,22) | <0,001 |
| Männer | 1,12 (1,06-1,17) | <0,001 |

3.3 Herzinsuffizienzpatienten mit Demenz als Komorbidität

In der Studie wurde der Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und dem Auftreten einer Demenz beobachtet. Ebenso wurde der Zusammenhang verschiedener Krebserkrankungen, d.h. von Brustkrebs, Prostatakarzinom und Krebserkrankungen des Verdauungsorgans mit dem Auftreten einer Demenz verglichen. In der Gruppe der Herzinsuffizienzpatienten befanden sich 72.259 Patienten, in der Gruppe der Brustkrebspatienten 10.310 Patienten, bei den Prostatakarzinompatienten 12.477 Patienten und bei den Patienten mit Krebs der Verdauungsorgane 12.136 Patienten. Das durchschnittliche Alter der Herzinsuffizienzpatienten lag bei 76,8 Jahren (Standartabweichung 6,7), bei den Brustkrebspatienten lag das Durchschnittsalter bei 73,5 Jahren (Standartabweichung 6,3), bei den Prostatakarzinompatienten bei 73,6 Jahren (Standartabweichung 5,6) und bei den Verdauungsorgankrebspatienten bei 74,5 Jahren (Standartabweichung 6,2). 56,8 % der Patienten mit Herzinsuffizienz waren weiblich, jedoch waren 53,2 % der Patienten mit Gastrointestinalem Tumor waren männlich (Tabelle 4) [58].

Die häufigste Komorbidität, die innerhalb eines Jahres bei den Herzinsuffizienzpatienten vor dem Indexdatum aufgetreten ist, war in 79,7 % ($p < 0,001$) der Fälle eine arterielle Hypertonie, gefolgt von der Fettstoffwechselstörung mit 49,0 % ($p < 0,001$). Die arterielle Hypertonie zeigte sich bei den Brustkrebs- und Prostatakrebspatienten in rund 65 % ($p < 0,001$) der Fälle ein Jahr vor Diagnose der Indexerkrankung. Diabetes wurde bei den Brustkrebspatientinnen in 23,7 % ($p < 0,001$), bei den Prostatakarzinompatienten in 26,7 % ($p < 0,001$) und bei den Gastrointestinalen Tumoren in 31,2 % der Fälle ($p < 0,001$) innerhalb eines Jahres vor dem Indexdatum diagnostiziert. Osteoporose wurde am häufigsten bei den Brustkrebspatientinnen diagnostiziert, nämlich in 16,1 % ($p < 0,001$), gefolgt von den Herzinsuffizienzpatienten mit 13,6 % ($p < 0,001$). Am seltensten zeigte sich die Osteoporose bei den Prostatakarzinompatienten, nämlich in 3,6 % der Fälle ($p < 0,001$). Die Depression war bei der Herzinsuffizienz in 19,9 % ($p < 0,001$) und bei den Brustkrebspatientinnen in 20,3 % der Fälle ($p < 0,001$) ähnlich häufig diagnostiziert worden innerhalb eines Jahres vor dem Indexdatum. Die Prostatakarzinompatienten zeigten im Vergleich nur in 10,0 % ($p < 0,001$) eine Depression (Tabelle 4) [58].

Tabelle 4 Grundlegende Merkmale der Untersuchungsstichprobe der Herzinsuffizienzpatienten im Vergleich zu den verschiedenen Krebserkrankungen. Angegebene Anteile der Patienten in %, wenn nicht anders angegeben.

| Variable | Anteil der Betroffenen unter Patienten | | | | p-Wert |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|------------------|
| | Herzinsuffizienz (%) | Brustkrebs (%) | Prostatakrebs (%) | Krebs der Verdauungsorgane (%) | |
| | n=72.259 | n=10.310 | n=12.477 | n=12.136 | |
| Alter (Standardabweichung, SD) | 76,8 (6,7) | 73,5 (6,3) | 73,6 (5,6) | 74,5 (6,2) | <0,001 |
| Alter 65-70 | 20,5 | 38,4 | 33,7 | 30,3 | <0,001 |
| Alter 71-75 | 23,0 | 26,5 | 31,3 | 27,8 | |
| Alter 76-80 | 26,3 | 20,3 | 22,3 | 24,0 | |
| Alter 81-85 | 19,2 | 10,1 | 9,8 | 12,5 | |
| Alter >85 | 11,0 | 4,7 | 2,9 | 5,4 | |
| Frauen | 56,8 | 100 | 0 | 46,8 | <0,001 |
| Männer | 43,2 | 0 | 100 | 53,2 | |
| Komorbiditäten, die innerhalb von 12 Monaten vor dem Indexdatum dokumentiert wurden | | | | | |
| Diabetes | 39,1 | 23,7 | 26,4 | 31,2 | <0,001 |
| Adipositas | 15,9 | 10,4 | 8,2 | 10,7 | <0,001 |
| Bluthochdruck | 79,7 | 64,7 | 64,9 | 66,3 | <0,001 |
| Störungen des Lipidstoffwechsels | 49,0 | 42,0 | 45,7 | 43,2 | <0,001 |
| Periphere Arterienerkrankung | 10,9 | 3,8 | 6,7 | 7,2 | <0,001 |
| Myokardinfarkt | 5,8 | 1,4 | 3,4 | 2,8 | <0,001 |
| Schlaganfall inkl. TIA | 9,8 | 4,6 | 6,3 | 6,6 | <0,001 |
| Depression | 19,9 | 20,3 | 10,0 | 15,3 | <0,001 |
| Osteoporose | 13,7 | 16,1 | 3,6 | 9,9 | <0,001 |

SD: Standardabweichung [58]

Wie in Abbildung 7 dargestellt entwickelten 27,8 % ($p < 0,001$) der Patienten mit Herzinsuffizienz im 10-Jahres Follow-up eine Demenz nach Diagnosestellung. 18,6 % ($p < 0,001$) der Patienten mit Gastrointestinalem Tumor, 16,2 % ($p < 0,001$) mit Brustkrebs und 16,1 % ($p < 0,001$) mit Prostatakarzinom entwickelten innerhalb von 10 Jahren eine Demenz [58].

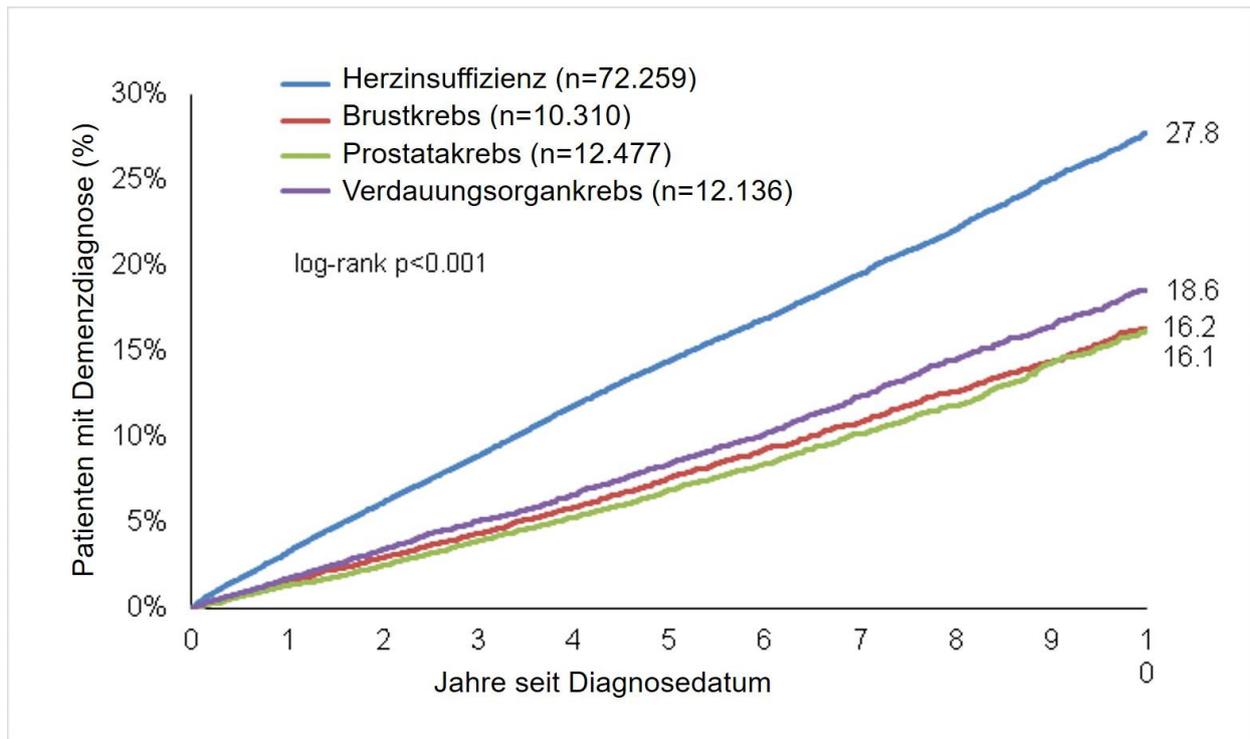


Abbildung 7: 10-Jahres-kumulative Inzidenz der Demenzdiagnose bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit Brust-, Prostata- oder Verdauungsorgan-Krebs [58]

Die Anwendung der multivariaten Cox Regression zeigt, dass Herzinsuffizienzpatienten signifikant häufiger an einer Demenz erkranken (Hazard Ratio [HR]: 1,36 (95 % Konfidenzintervall 1,28-1,45, $p < 0,001$)). Hier zeigte sich vor allem im Alter unter 80 Jahren ein signifikant häufigeres Auftreten einer Demenzerkrankung (Tabelle 5) [58].

Auch im Vergleich der Herzinsuffizienzpatienten mit den Prostatakarzinompatienten zeigte sich insgesamt ein häufigeres Auftreten einer Demenz (HR 1,38 (1,130-1,47), $p < 0,001$). Hier zeigten sich signifikante Daten mit Ausnahme der Patienten, die über 85 Jahre alt waren. Bei den Gastrointestinalen Tumoren, verglichen mit den

Herzinsuffizienzpatienten, konnten ebenfalls in der Herzinsuffizienzkohorte häufiger eine Demenz festgestellt werden (HR 1,31 (1,24-1,39), $p < 0,001$). Hier zeigten sich signifikante Daten für Patienten, die unter 80 Jahre alt waren. Auch gab es hier kaum geschlechtsspezifische Unterschiede (Tabelle 5) [58].

Tabelle 5: Vergleich von Herzinsuffizienz- und Krebsdiagnosen in Bezug auf die Demenzdiagnose innerhalb von 5 Jahren nach dem Indexdatum bei Patienten, die in Allgemeinpraxen in Deutschland verfolgt wurden (Cox-Regressionsmodelle) *Multivariable Cox-Regression adjustiert für Alter, Geschlecht und Komorbiditäten (Diabetes, Adipositas, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, periphere Arterienerkrankung, Myokardinfarkt, Schlaganfall inkl. TIA, Depression und Osteoporose) [58]

| Variable | Hazard Ratio (95 % CI)* | p-Wert |
|-------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Herzinsuffizienz vs. Brustkrebs | 1,36 (1,28-1,45) | <0,001 |
| Alter ≤70 | 1,48 (1,29-1,71) | <0,001 |
| Alter 71-75 | 1,49 (1,31-1,69) | <0,001 |
| Alter 76-80 | 1,30 (1,15-1,47) | <0,001 |
| Alter 81-85 | 1,12 (0,97-1,29) | 0,116 |
| Alter >85 | 1,09 (0,90-1,33) | 0,381 |
| Herzinsuffizienz vs. Prostatakrebs | 1,38 (1,30-1,47) | <0,001 |
| Alter ≤70 | 1,46 (1,27-1,67) | <0,001 |
| Alter 71-75 | 1,45 (1,30-1,62) | <0,001 |
| Alter 76-80 | 1,22 (1,10-1,36) | <0,001 |
| Alter 81-85 | 1,34 (1,16-1,56) | <0,001 |
| Alter >85 | 1,30 (1,01-1,67) | 0,040 |
| Herzinsuffizienz vs. Verdauungorgankrebs | 1,31 (1,24-1,39) | <0,001 |
| Alter ≤70 | 1,31 (1,14-1,52) | <0,001 |
| Alter 71-75 | 1,22 (1,09-1,36) | <0,001 |
| Alter 76-80 | 1,45 (1,30-1,62) | <0,001 |
| Alter 81-85 | 1,16 (1,03-1,31) | 0,018 |
| Alter >85 | 1,36 (1,12-1,64) | 0,002 |

4 Diskussion

4.1 Herzinsuffizienzpatienten mit Krebs als Komorbidität

Diese Studie zeigt, dass Patienten mit Herzinsuffizienz ein deutlich höheres Risiko haben an einer Krebserkrankung zu erkranken [57].

Oft wird beobachtet, dass Patienten, die eine Krebserkrankung überlebt haben unter kardiovaskulären Erkrankungen leiden. Das kann zum einem durch den Einsatz von kardiotoxisch wirkenden Chemotherapeutika und Bestrahlungen begründet sein, zum anderen jedoch auch durch gemeinsame Risikofaktoren, die zu Krebserkrankungen und auch kardiovaskulären Erkrankungen führen können [8, 10]. Außerdem könnte eine gemeinsame Biologie vorliegen, die Krebserkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflusst [10]. Meijers et al. (2018) postuliert, dass eine Herzinsuffizienz auch ein Risikofaktor für die Entstehung einer Krebserkrankungen sein kann [54]. Patienten die an einer kardiovaskulären Erkrankung sowie einer Tumorerkrankung erkrankt sind, weisen ebenfalls eine höhere Gesamtmortalität auf [10]. Hasin et al. (2013) zeigten, an 961 Patienten in einer Fall-Kontroll-Studie, dass Patienten mit Herzinsuffizienz ein um 68% höheres Risiko haben eine Krebserkrankung zu entwickeln [68]. Die Prognose der Herzinsuffizienzpatienten mit Krebserkrankungen scheint schlechter zu sein, als bei Krebspatienten ohne Herzinsuffizienz [68, 69]. Ein Grund der schlechteren Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Krebs könnte die begrenzten Therapiemöglichkeit mit Chemotherapeutika sein, da diese häufig kardiotoxisch wirken [45].

Herzinsuffizienz und Krebs teilen viele gemeinsame Risikofaktoren, wie z.B. Adipositas und Diabetes. Shah et al. (2015) zeigt auf, dass Diabetes und Herzinsuffizienz eine starke gegenseitige Korrelation aufwiesen [39]. Giovannuccis et al. (2010) Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass Diabetes ein Risikofaktor für die Herzinsuffizienz darstellt, der weltweit an Gewicht aufgrund von z.B. zunehmender Alterung der Gesellschaft und ungesundem Lifestyle zunimmt. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigen ein erhöhtes Risiko an, Blasen-, Colon-, Endometrium-, Leber-, Mamma-, Pankreas-, oder Rektumkarzinom zu erkranken. Dabei ist bisher nicht sicher, ob dieses an den gemeinsamen Risikofaktoren wie körperliche Inaktivität, Ernährung, Adipositas, oder Alter liegt oder ggf. auch Mechanismen wie Hyperglykämie, Entzündung und Hyperinsulinämie eine Rolle

spielen [70]. Auch adipöse Patienten scheinen ein erhöhtes Krebsrisiko zu haben [70]. Calle et al. (2003) zeigten in einer prospektiven Bevölkerungsstudie, dass Patienten mit einem BMI von mindestens 40 im Vergleich zu Patienten mit normalen BMI eine bei Männer 52 % und bei Frauen 62 % höhere Sterblichkeitsrate hatten. In der Studie zeigten sich signifikant höhere Todesraten bei Speiseröhren-, Bauchspeicheldrüsen-, Dickdarm-, Gallenblase-, Leber-, Nieren-, und Rektumkarzinomen sowie beim multiplen Myelom und bei Non-Hodgkin-Lymphomen [71]. Neben der Adipositas stellt die arterielle Hypertonie einen Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz dar. Andererseits reduziert ein medikamentös gut eingestellter Blutdruck die Inzidenz einer Herzinsuffizienz [72]. Weiterhin ist zu diskutieren, ob eine arterielle Hypertonie im Umkehrschluss ebenso Krebs verursachen kann. Eine große prospektive Kohortenstudie von Stocks et al. (2012) zeigte, dass ein erhöhter Blutdruck ein geringfügig erhöhtes Krebsrisiko bei Männern sowie ein statistisch signifikantes höheres Risiko einer Krebsmortalität bei Männern und Frauen vorwies. Hier fand sich ein linearer Anstieg des Krebsrisikos mit zunehmendem Blutdruck [73]. Weiterhin deuten die Ergebnisse von Roderburg et al. (2021) darauf hin, dass eine erhöhte Inzidenz von oropharyngealen Karzinomen vorliegt, sodass zu vermuten bleibt, dass diese durch Nikotin und/oder Alkohol getriggert werden [57]. Die Patienten, die Alkohol und Nikotin konsumieren, haben ein bis zu 35-Fach erhöhtes Risiko an einem Ösophaguskarzinom zu erkranken [74]. Ein limitierender Faktor unserer Studie ist, dass keine Daten über einen Alkohol- und Nikotinabusus vorliegen [57].

In Abbildung 8 zeigt sich, dass Krebserkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen ähnliche Risikofaktoren haben, wie z.B. Diabetes, Adipositas und Hyperlipidämie. Neben den gemeinsamen Risikofaktoren, die zu einer Herzinsuffizienz und Krebserkrankungen beitragen können, werden pathophysiologische Wege in Betracht gezogen, dass eine Herzinsuffizienz Krebserkrankungen verursachen kann [10].



Abbildung 8: Mögliche Verbindungswege zwischen Herzinsuffizienz und Krebs [10]

Komorbiditäten können das Niveau der niedriggradigen Entzündung über z.B. IL-6 sowie TNF-alpha und des oxidativen Stresses fördern. In koronaren mikrovaskulären Endothelzellen werden Sauerstoffradikale produziert, was die Stickoxid-Verfügbarkeit für die angrenzenden Kardiomyozyten reduziert. In den Kardiomyozyten führt dies zu einer verminderten Proteinkinase G-Aktivität. Dadurch wird die Hypertrophie begünstigt, sodass ein Remodeling des linken Ventrikels stattfindet. Auch die Titin-Filamente versteifen aufgrund der Hypophosphorylierung in den Kardiomyozyten. Insgesamt führt dies zu einer verminderten Kontraktilität und zu einer diastolischen Dysfunktion hauptsächlich bei der HFpEF [22]. Das Remodeling der HFpEF hingegen ist im Untergang der Kardiomyozyten begründet aufgrund von Toxinen, Ischämie oder Entzündung. Dies führt ebenfalls durch freie Sauerstoffradikale zu oxidativem Stress und dann zu Autophagie, Apoptose oder Nekrose. Abgestorbene Kardiomyozyten werden durch Kollagen ersetzt und führen zu Fibrose, sodass es zur LV-Dysfunktion kommt. Bei fortgeschrittener HFpEF zeigen sich desweiteres erhöhte IL-6- und TNF-alpha-Spiegel, die mit der Schwere der Herzinsuffizienz zunehmen und ebenfalls oxidativen Stress durch Sauerstoffradikale bewirken und somit über die Proteinkinase G eine Hypertrophie noch verstärken [22].

Chronische Entzündung und oxidativer Stress können ebenfalls zur Krebsentstehung, durch Verursachung von DNA-Schäden führen. So können durch ähnliche Risikofaktoren, unterschwellige Entzündung und oxidativen Stress

kardiovaskuläre Erkrankungen wie die Herzinsuffizienz sowie Krebserkrankungen ausgelöst werden. Außerdem kann möglicherweise die Herzinsuffizienz an sich als onkogener Faktor gesehen werden, da die neurohumorale Aktivierung, über die Aktivierung des Sympathischen Nervensystems (SNS) und die RAAS-Aktivierung, zu einer Tumorentstehung führen könnte (Abb. 9) [10]. Das sympathische Nervensystem (SNS) bewirkt auf Krebszellen eine Stimulierung der Beta-Adrenergen-Rezeptoren (AR) über Nordadrenalin. Übermäßige SNS-Aktivität führt zu Aktivierung der Proteinkinase A (PKA), die eine Apoptose verhindert, indem sie das proapoptische Protein BAD (BCL2-associated death promoter) phosphoryliert und inaktiviert. Ebenso kann Beta-Arrestin-1 inaktiviert werden, sodass das Tumorsuppressor Gen p53 nicht aktiviert wird und DNA-Schäden nicht repariert werden bzw. nicht repariert werden können [10, 75]. Außerdem wird über die PKA, die normalerweise den Zellzyklus steuert und dafür sorgt, dass beschädigte Zellen nicht ungebremst den Zellzyklus weiter durchlaufen, die DNA-Reparatur beeinträchtigt [10]. Über die PKA wird ebenso Anoikis verhindert, d.h. eine Apoptose-ähnliche Reaktion, bei der sich Zellen, die sich von der Extrazellulären Matrix losgelöst haben, in den Zelltod geschickt werden, sodass dies wiederum zur Entartung beiträgt [76]. Thaker et al. (2006) zeigten anhand gestresster Tiere, dass über Beta-adrenerge Aktivierung, die Tyrosinkinase Src, die durch die Proteinkinase A phosphoryliert wird, dazu führt, dass über die STAT-3 (signal transducer and activator of transcription) vermehrt VEGF-A und VEGF-C (vascular endothelial growth factor) exprimiert wird, was zu Neoangiogenese bzw. Lymphangiogenese führt. Auch werden die Matrix-Metalloproteasen (MMP)-2 und MMP-9 vermehrt exprimiert, sodass die Invasion stattfinden kann, indem die Extrazellulärmatrix abgebaut wird, sodass das Tumowachstum und auch eine Metastasierung begünstigt wird [10, 77]. Über das Monozyten chemoattractant protein-1 (MCP-1) kommt es zu Tumor-assoziierten Makrophagen-Aktivierung, die das Tumowachstum fördern. Diese sezernieren Prostaglandin E₂, das die VEGF-C Stimulation bewirkt und somit die Lymphangiogenese sowie letztendlich eine Metastasierung begünstigt [10, 78]. Natürliche Killerzellen können normalerweise transformierte Zellen erkennen und eliminieren, bevor sie zum Tumor werden. Leider senkt die Beta-adrenerge Aktivierung der Natürlichen Killerzellen und verhindert somit, dass entartete Zellen ausgeschaltet werden [10].

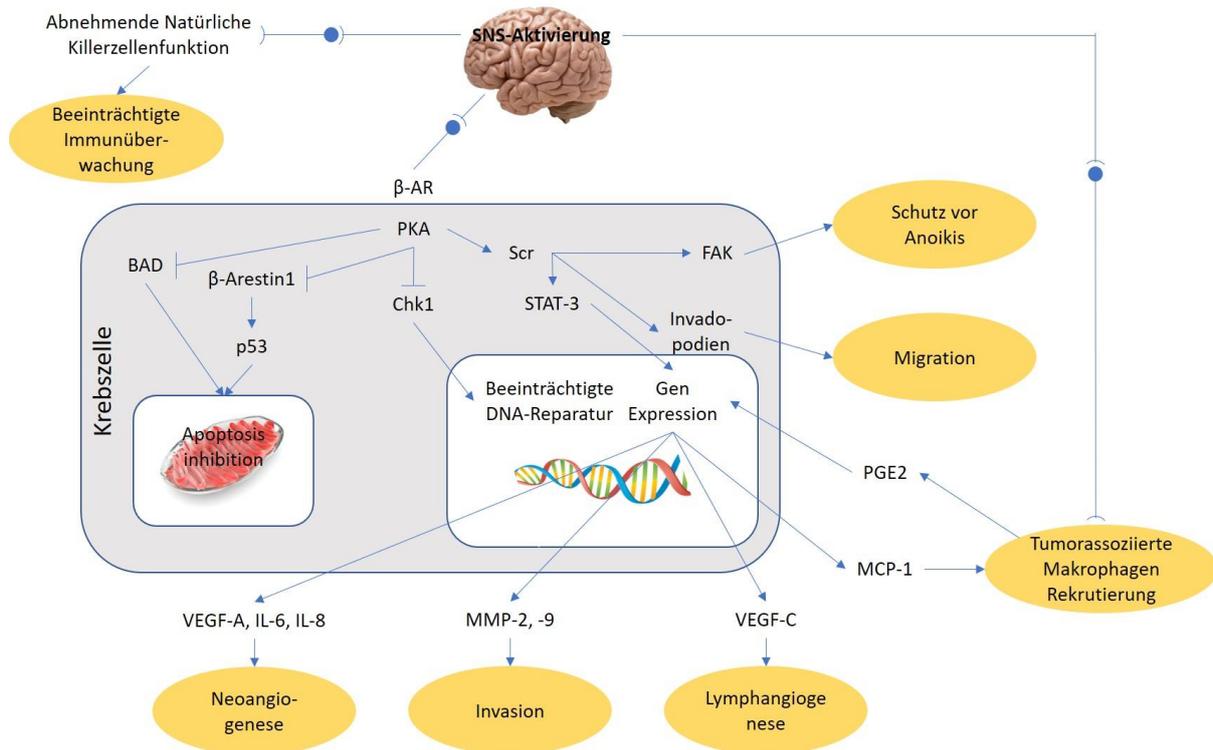


Abbildung 9: Auswirkungen des sympathischen Nervensystems auf Krebs [10]

Es hat sich gezeigt, dass Angiotensin I-Rezeptor (AT1R) an der Onkogenese beteiligt sind, indem sie zum Wachstum, der Vaskularisierung und der Invasivität beitragen (Abb. 10) [10]. Nach Suganuma et al. (2005) sind in Ovarial-Karzinom Zellen die ATR1 an der Tumorprogression und Angiogenese beteiligt, sodass eine AT1R-Blocker-Therapie eine zukünftige Therapieoption für das Ovarial-Karzinom sein könnte [79]. Teilweise besteht ein Zusammenhang des ATII-AT1R Signalweges der zu Aktivierung der entzündlichen Tumorassoziierten Makrophagen führt, die über VEGF-C die Tumorangiogenese fördern [80]. Auch genetische Einflüsse können differente Risiken hinsichtlich einer Tumorerkrankung aufweisen. Beim Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) zeigt sich ein Genpolymorphismus, der entweder eine Deletion (DD), eine Insertion (II) jeweils homozygot bewirkt sowie eine heterozygote Form (ID). Patienten mit einem homozygoten Phänotyp für eine Deletion (DD) haben eine erhöhte Rate für Brustkrebs und können durch den Einsatz von Hemmern des Renin-Angiotensin-System geschützt werden [81].

Feldmann et al. (2016) untersuchten die Wirkung von Aldosteron auf Krebs. Hier zeigte sich, dass eine Aldosteron-Blockade das Risiko der Metastasierung bei Nierenzell-Karzinom gesenkt wurde, wohingegen die Gabe von Aldosteron eine Metastasierung begünstigt [82]. Bis heute gibt es keine eindeutigen Beweise, dass die Einnahme von ACE-Hemmern das Auftreten einer Krebserkrankung beeinflusst. Eine Studie z.B. von Lever et al (1998), warfen die Hypothese auf, dass eine langfristige ACE-Hemmer Einnahme vor Krebs schützen kann [83]. Eine andere Studie von Lindholm et al. (2001) gab zu bedenken, dass es keinen Unterschied gibt hinsichtlich des Malignomrisikos nach Einnahme eines ACE-Hemmers und dass das Augenmerk der Einnahme des ACE-Hemmers besser auf der Blutdruckkontrolle liegen sollte [84]. Der Einfluss von Beta-AR-Blocker auf einen Tumor ist bislang unklar [10].

ANP (Atriales natriuretisches Peptid) wird in den Vorhöfen bei Dehnung sezerniert. Es hat sich gezeigt, dass der ANP-Rezeptor auf verschiedenen Krebsarten nachweisbar ist, wie z.B: bei Lungenkrebs, Prostatakrebs und Ovarial-Karzinomen und zum Tumorwachstum beiträgt, sodass dieser Anhaltspunkt ggf. als Target für eine zukünftige Tumorthherapie angewandt werden kann [85].

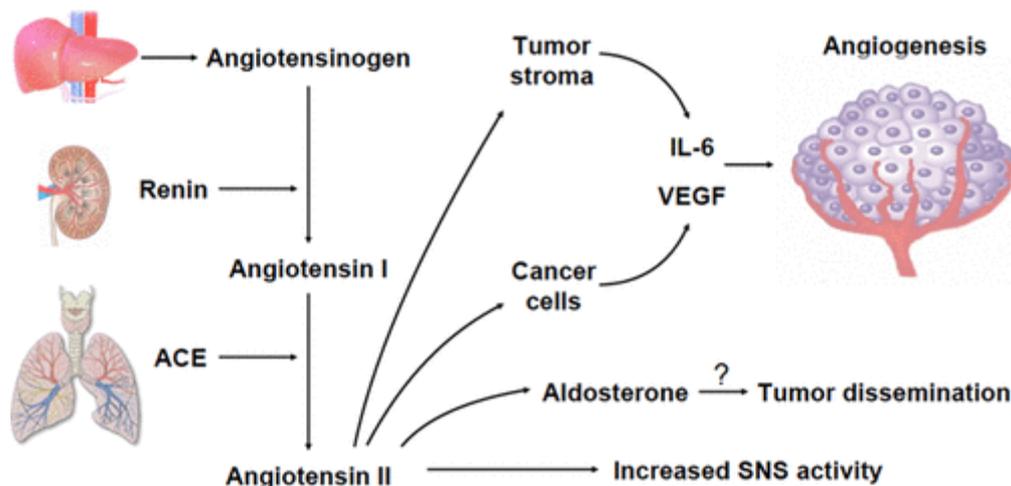


Abbildung 10: Auswirkungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf Krebs [10]

In Zukunft sollte aufgrund unserer Studienergebnisse [57] und der Häufung von Krebserkrankungen bei Herzinsuffizienzpatienten diskutiert werden, ob Patienten mit

Herzinsuffizienz ein gesondertes Tumor-Screening erhalten sollten, um eine Krebserkrankung frühzeitig zu erkennen und ggf. zu behandeln.

4.2 Herzinsuffizienzpatienten mit Depression als Komorbidität im Vergleich zu Krebspatienten

Eine Depression sowie Angststörungen sind ebenfalls wichtige Komorbiditäten, da diese negativen Auswirkungen auf die Gesamtsterblichkeit haben können [86]. Die Prävalenz einer klinisch signifikanten Depression liegt bei 21.5% [87].

In dieser Studie zeigten Depressionen in Verbindung mit der Herzinsuffizienz eine hohe Inzidenz, die sogar höher lag als bei Gastrointestinalen Tumoren und Prostatakarzinomen. Nur im Vergleich zum Brustkrebs lag die Inzidenz der Depression noch höher [56]. Im Verlauf der Erkrankung stieg die Inzidenz der Depression bei Herzinsuffizienz als auch bei den Krebserkrankungen im 5-Jahres Follow-up kontinuierlich an [56], was vermutlich an der zunehmenden Funktionseinschränkung und Krankheitsschwere liegt [59]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung nimmt die schwere der Herzinsuffizienz für gewöhnlich zu und führt somit häufig zu einer Einschränkung der Lebensqualität und häufigeren Hospitalisierungen, was eine Depression bzw. psychische Erkrankungen fördern könnte [87]. In unserer Studie war nur bei Brustkrebspatientinnen das Risiko an einer Depression zu erkranken noch höher im Vergleich zu den Herzinsuffizienzpatienten [56]. Dies könnte an der Angst vor einem Rezidiv liegen, was oft eine Depression mitverursachen kann, da nach Abschluss oft die aktive medizinische Behandlung, die zwischenmenschliche Unterstützung, jedoch die möglicherweise anhaltenden Beschwerden wie kognitive Probleme, Harn-/Darmprobleme, Müdigkeit, Schlafstörungen und sexuelle Dysfunktion zurückbleiben [88]. Außerdem hat eine Meta-Analyse von Ruthledge et al. (2006) gezeigt, dass die Mortalitätsraten, die Anzahl der Rehospitalisierung und der Inanspruchnahme des Gesundheitswesens bei Herzinsuffizienz-Patienten, die eine schwerere Depression aufweisen, deutlich höher sind. Das Risiko für weitere klinische Ereignisse sowie die Mortalität verdoppelt sich bei Vorliegen einer Depression [87]. Des Weiteren führt eine Depression bei Herzinsuffizienzpatienten zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität, was eine Depression auslösen oder verschlimmern kann [89]. Die

Depressionsschwere sei zudem linear mit dem klinischen Outcome der Herzinsuffizienz (Schweregrad nach NYHA-Klasse) [87]. Laut DiMatteo et al. (2000) liegt die Wahrscheinlichkeit, dass depressive Patienten Behandlungsempfehlungen nicht einhalten dreimal so hoch, im Gegensatz zu nicht depressiven Patienten [90]. Dieses Verhalten kann zusätzlich zu häufigeren Krankenhausaufenthalten, Verweigerung oder Abbruch von kardialen Rehabilitationen, Fortschreiten der Erkrankung und somit zur Verminderung der Lebensqualität und einem vorzeitigen Tod beitragen [12].

Es kann eine Herausforderung sein eine Depression zu erkennen, da die Betroffenen sich häufig zurückziehen, ihre Erkrankung leugnen und sich schämen aufgrund ihrer vermeintlichen Schwäche. Außerdem überschneiden sich die Symptome wie Müdigkeit, Schlafmangel und Erschöpfung bei Herzinsuffizienz und Depression, sodass diese differenzialdiagnostische Abklärung eine zusätzliche Herausforderung für die behandelnden Ärzte ist [89, 91]. Aus diesem Grund sind v.a. die vertrauten Hausärzte, aber auch Kardiologen und Angehörige gefragt, da diese die Patienten besser kennen und einschätzen können [7, 89]. Es kann verschiedene Ursachen geben, weswegen psychische Erkrankungen, wie z.B. Angststörungen dazu beitragen können eine Herzinsuffizienz zu aggravieren (Abb. 11). Zum einen kann durch behaviorale Faktoren wie z.B. körperlicher Inaktivität, ungesunde Ernährung, nicht-Einnahme von Medikamenten, Rauchen- und Alkoholabusus die Herzerkrankung verschlechtert werden. Außerdem sind Rehabilitationsprogramme bei stabiler Herzinsuffizienz oder nach Myokardinfarkt eine sinnvolle Maßnahme zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verhinderung von erneuten Krankenhausaufenthalten. Patienten mit psychischen Erkrankungen wie z.B. Angststörungen neigen jedoch eher zu ungesunden Verhaltensweisen und lehnen eher Rehabilitation ab, weswegen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht sein kann [92].

Zum anderen können physiologische Faktoren zur Verschlechterung einer Herzerkrankung führen (Abb. 11). Dazu gehören zum einen Entzündungen, die bei den Herzerkrankungen eine große Rolle zur weiteren Progression spielen [10]. In einer Studie von Pitsavos et al. (2006) wurden bei psychischen Erkrankungen wie Angststörungen, erhöhte Entzündungs- und Gerinnungswerte postuliert, was mit erhöhten kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sein könnte [93]. Die endotheliale

Dysfunktion und oxidativer Stress erhöhen kardiovaskuläre Vorkommnisse bei Patienten mit KHK [94]. Bei Patienten mit Angststörungen wurden Beeinträchtigungen in der flussvermittelten Vasodilatation festgestellt, was auf eine endotheliale Dysfunktion schließen lässt. Eine Aktivierung von Thrombozyten z.B. durch Entzündungen kann schwere Folgen im Sinne einer Atherothrombose und eines Myokardinfarktes haben. Psychische Erkrankungen sind häufig mit Serotonin assoziiert, das eine Thrombozytenaggregation vor allem bei Atherosklerose fördert und somit zu kardialen Ereignissen führen kann. Eine gestörte kardiale autonome Dysfunktion ist bei Patienten mit Diabetes, arterieller Hypertonie oder kardiovaskulären Erkrankungen besonders gefährlich und mit einer erhöhten Mortalität einhergehend. Bei Angststörungen wurde eine verminderte Herzfrequenzvariabilität beobachtet, was psychische mit kardialen Erkrankungen verbinden könnte [92].



Abbildung 11: Mögliche Mechanismen zur Vermittlung der Beziehungen zwischen Angststörungen und Herzgesundheit [92]

Psychoonkologie ist bereits gut etabliert in den Kliniken und gewährt onkologischen Patienten häufig den nötigen Rückhalt und verbessert nicht nur die körperlichen und psychischen Symptome, sondern auch die Lebensqualität [95]. Die Psychokardiologie ist noch in den Anfängen, da bis heute keine spezifischen Leitlinien bestehen zum Screening auf psychische Erkrankungen bei Herzinsuffizienzpatienten. In der Studie von Gorini et al. 2020 wurde ein Screeningverfahren mittels Fragebogen durchgeführt, die von fast 80 % der Patienten ausgefüllt wurden und somit gut akzeptiert wurden. Bei positivem Fragebogen hinsichtlich einer Depression oder Angststörung wurde ein Psychologe hinzugezogen [48]. Screeningverfahren bieten jedoch lediglich einen Hinweis auf

eine psychische Erkrankung, während die endgültige Diagnose von einem Psychotherapeuten oder Facharzt gestellt werden sollte. Werden psychische Erkrankungen pharmakologisch therapiert sind EKG- und Laborkontrollen essentiell, da z.B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) das QT-Intervalls verlängern, was wiederum zu Herzrhythmusstörungen führen kann. Hinzu kommt, dass viele Antidepressiva Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten eingehen. Liegt eine klinisch relevante psychische Störung vor, sollte diese mit Hilfe von Psychotherapie und medikamentös therapiert werden. Außerdem können Stressmanagement-Techniken und Entspannungstechniken erlernt werden, sodass die psychische Belastung minimiert wird [89]. In einer anderen Studie wurde postuliert, dass selbst geringe körperliche Aktivität protektiv gegen Depressionen schützen kann [96].

In Zukunft sollten Screeningverfahren auf psychische Erkrankungen mehr in den Fokus rücken z.B. bei der Krankenhausaufnahme und auch die behandelnden Ärzte und Pflegepersonal sollten ein Augenmerk auf psychische Erkrankungen bei kardial erkrankten Patientinnen und Patienten haben, um schnell eine geeignete Diagnostik und ggf. Therapie in die Wege zu leiten. Des Weiteren sollte auf gesunde Ernährung, ausreichende Bewegung, Vermeidung von Tabakrauchen und Alkohol geachtet werden. Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist es wichtig, dass sich die Patienten körperlich betätigen, auf eine gesunde Nahrungszufuhr achten und sich compliant bzgl. der Medikamenteneinnahme und des Verzichts aufs Rauchen zeigen [91]. Diese Faktoren werden jedoch bei den oben genannten Erkrankungen häufig vernachlässigt, was wiederum zur Verschlechterung einer koronaren Herzerkrankung Herzinsuffizienz führt [91, 97].

4.3 Herzinsuffizienzpatienten mit Demenz als Komorbidität im Vergleich zu Krebspatienten

Im Vergleich zu den untersuchten Krebserkrankungen (Brustkrebs, Krebs der Verdauungsorgane und Prostatakrebs) zeigten sich bei der Herzinsuffizienz signifikant häufiger Demenzerkrankungen [58].

Herzinsuffizienz und Krebs haben, wie oben erwähnt, viele gemeinsame Risikofaktoren. Zum einen spielen die chronische Entzündung, das Alter und

Rauchen eine wichtige Rolle, was sowohl Risikofaktoren für Krebs, Herzinsuffizienz als auch für Demenz sind [98].

Bei Patienten mit Demenz zeigt sich ein um 20 % reduzierter cerebraler Blutfluss im Vergleich zu Patienten ohne Demenz [99]. Amyloid-beta und die Aggregation des Tau-Proteins sind als wichtig in der Pathologie der Alzheimer-Erkrankung zu erachten [100].

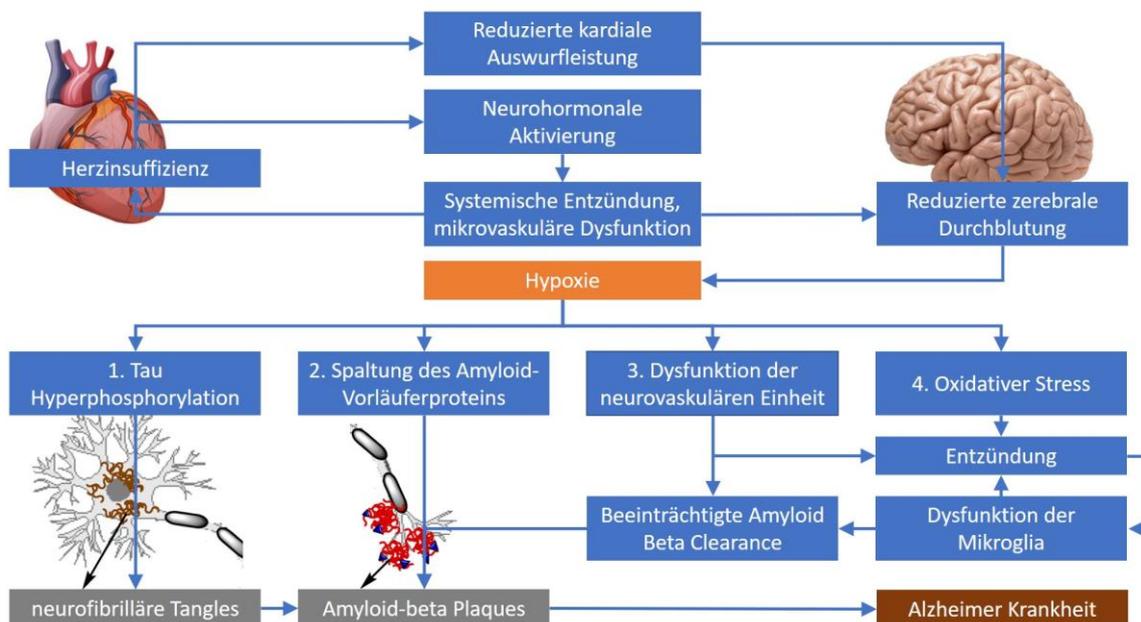


Abbildung 12: Modell der Beziehung zwischen Herzinsuffizienz und Alzheimer's Krankheit [13]

Die Abbildung 12 zeigt, dass eine Herzinsuffizienz eine neurohormonale Aktivierung bewirkt, über die es zu einer systemischen Entzündung und mikrovaskulären Dysfunktion kommen kann, was wiederum über eine reduzierte cerebrale Durchblutung zu einer Hypoxie führen kann. Eine Herzinsuffizienz führt zu einem verminderten Herzzeitvolumen (HZV) und somit zu einer cerebralen Hypoperfusion, wodurch die Neuronen nicht mehr ausreichend oxygeniert werden können und einen Energiemangel durchleiden, der zu Azidose und oxidativen Stress führt. Dies wiederum führt zu Dysfunktionen von Enzymen und Proteinsynthese. Die Azidose ist mit der Aggregation des Tau-Proteins und des Amyloid-beta assoziiert. Außerdem kommt es zu hyperphosphoryliertem Tau-Protein und letztendlich zu neurofibrillären Tangles, die bei Alzheimer-Demenz zu beobachten sind [13, 100]. Ebenso wurde

durch Energiemangel eine Protease hochreguliert, die schlussendlich zur Akkumulation von Amyloid-beta bzw. zu Amyloid-Plaques führt, die pathognomisch bei M. Alzheimer sind. Bei gesunden Patienten wird Amyloid-beta über die Blut-Hirn-Schranke (BHS) in das Blut ausgeschieden. Zum einen geschieht dieses durch Transzytose durch die Zellen der BHS. Zum anderen erfolgt dieses durch Mikroglia, die Amyloid-beta phagozytieren. Bei M. Alzheimer kommt es zur Akkumulation von Amyloid-beta, da die Mikroglia durch oxidativen Stress in entzündliche Prozesse involviert sind, sodass das Amyloid-beta nicht mehr phagozytiert und die Entstehung von Amyloid-beta Plaques gefördert wird [13]. Ebenso kann ein verminderter cerebraler Blutfluss dazu führen, dass die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr aufrechterhalten werden kann und die Clearance von Amyloid-beta beeinträchtigt wird, da die Zellen der BHS nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden [101]. Als neurovaskuläre Einheit werden verschiedene Arten von Zellen bezeichnet, zu denen die Endothelzellen, vaskuläre glatte Muskelzellen Perizyten und Mikroglia zählen, die die BHS kontrollieren. Ein Zusammenbruch der neurovaskulären Einheit z.B. durch Hypoxie führt zu einer dysfunktionalen BHS [13, 100].

Hinsichtlich der Therapien bei Krebserkrankungen führen Chemotherapien teilweise zu kognitiven Beeinträchtigungen [98]. Wobei diese, ebenso wie die Demenz, bei Patienten mit Herzinsuffizienz oft durch Schlaganfälle bzw. multiple kleine Schlaganfälle verursacht werden. Da bei Herzinsuffizienz eine endotheliale Dysfunktion, eine entzündliche Aktivierung sowie eine Fehlfunktion der zerebralen Autoregulation vorliegen kann, kommt es häufiger zu Schlaganfällen. Außerdem zeigen Patienten mit Herzinsuffizienz oft zusätzlich ein Vorhofflimmern, sodass auch von dieser Seite ein Schlaganfall durch Thrombenbildung resultieren kann. Schlaganfälle, die vom Patienten kaum bemerkt werden, sogenannte stille Schlaganfälle, sind ebenso gefährlich, da diese allmählich die kognitive Funktion verschlechtern [52].

Herzinsuffizienzpatienten zeigten, laut Kozdag et al. (2015), häufig Major Depression und stumme cerebrale Infarkte. Im Vergleich zu Herzinsuffizienz-Patienten ohne stumme cerebrale Schlaganfälle, wiesen diese weniger häufige eine Major Depression auf [102]. Das Schlaganfall-Risiko erhöht sich, wenn Komorbiditäten wie die chronische Nierenerkrankungen, die arterielle Hypertonie, Diabetes, Herzklappenerkrankungen und die periphere arterielle Verschlusskrankheit vorliegen.

Wenn ein Schlaganfall verhindert bzw. frühzeitig erkannt und therapiert wird, kann der Untergang von Hirngewebe weitgehend verhindert werden und das Auftreten einer Demenz verlangsamt bzw. verhindert werden [52].

Herzinsuffizienz, Demenz und Krebserkrankungen, insbesondere bei Prostatakrebs sind Erkrankungen bei Menschen mit fortgeschrittenem Alter [103]. Auch der Begriff Gebrechlichkeit (Frailty) spielt immer wieder eine Rolle, da dies ein wichtiger Punkt für die weitere Prognose und die therapeutische Schiene ist [104]. Eine weitere Hypothese ist, dass es möglicherweise eine pathophysiologische Verbindung von Amyloid-beta bei der Alzheimer-Erkrankung gibt, die zu Ablagerungen im Herzen bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (DCM) führen [100]. Diese Hypothese wird momentan weiter erforscht.

Eine adäquate leitliniengerechte Therapie mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Herzinsuffizienz scheint protektiv gegenüber kognitiven Defiziten zu wirken. Enalapril scheint dabei den zerebralen Blutfluss bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu erhöhen [105]. Weiterhin Sacubitril/Valsartan ist ein Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor, der bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) im Vergleich zum ACE-Hemmer sowohl das Sterbe- als auch das Hospitalisierungsrisiko reduziert. Andere Substrate, wie Peptide im zentralen Nervensystem, nämlich Amyloid-beta, sind nach Einnahme von Neprilysin nachweisbar. Durch deren fehlenden Abbau durch die medikamentöse Inhibition könnte es hypothetisch zur Akkumulation von Amyloid-beta und damit zu einer Alzheimer Erkrankung kommen. In der zulassungsrelevanten PARADIGM-HF Studie zeigte sich jedoch keinen Hinweis darauf, dass Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril das Risiko für eine Demenz erhöht [106]. Vorsicht ist jedoch bei dem Einsatz von Beta-Blockern geboten, da diese durch Senkung des Blutdruckes Schwindel verursachen können, ebenso wie eine Hypoperfusion, was seinerseits wiederum zu einem kognitiven Abbau führen kann. So scheint eine optimale Herzinsuffizienztherapie, so wie die ESC-Leitlinien es empfehlen, ein Mittel zu sein, um eine kognitive Beeinträchtigung bzw. Demenz zu verhindern bzw. zu verlangsamen. Außerdem wird eine Zusammenarbeit mit Spezialisten für Demenzerkrankungen empfohlen [52]. Da es bisher keine signifikante Therapie für die Alzheimer-Demenz gibt, die die häufigste Form der Demenz ist, könnte die

Modulation von oxidativem Stress, Entzündung, Gesundheit der peripheren Organe sowie des Stoffwechsels und der direkten Alzheimer Pathologie Ansatzpunkte sein, um neue Therapiemöglichkeiten zu generieren [107].

In der Studie von Roderburg et al. (2021) zeigten sich bei der Untersuchung von Herzinsuffizienzpatienten in Bezug auf kognitive Beeinträchtigungen bzw. Demenz einige Einschränkungen, da nur die allgemeine Diagnose Demenz untersucht wurde und diese nicht in ihre einzelnen Subtypen differenziert wurde. Des Weiteren wurden keine Behandlungsschemata in der Datenbank erfasst. Außerdem handelt es sich um eine Kohortenstudie, die jedoch auf eine hohe Fallzahl zurückgreifen kann, sodass mögliche Nachteile, die eine Kohortenstudie im Vergleich zu einer Fall-Kontroll-Studie mitbringt, wahrscheinlich kompensiert werden konnten und ein repräsentatives Bild über die Demenz in den einzelnen Krankheitsgruppen dargestellt werden konnte [58].

Aufgrund des hohen Stellenwertes, den die kognitive Beeinträchtigung und die Demenz bei älteren Herzinsuffizienzpatienten auf die Prognose und die Lebensqualität zu haben scheint, sollten kognitive Testungen mit zur Routine Diagnostik gehören [108]. Auch sollten alle Berufsgruppen, die an der Versorgung von Herzinsuffizienzpatienten beteiligt sind, auf mögliche kognitive Defizite sensibilisiert werden, um eine Demenz frühzeitig zu erkennen, um die Lebensqualität der Patienten möglichst lange zu erhalten und um das Leben der Patienten zu verlängern.

5 Zusammenfassung

Hintergrund

Komorbiditäten sind bei Herzinsuffizienzpatienten ein weit verbreitetes Problem. Eine neue Hypothese ist, dass Krebserkrankungen gehäuft bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz vorkommen. Auch Depressionen bzw. Angststörungen und kognitive Beeinträchtigungen wie die Demenz scheinen häufig mit einer Herzinsuffizienz in Verbindung zu stehen und können sich negativ auf die Prognose und das Fortschreiten der Herzinsuffizienz auswirken.

Methoden

Diese Studie bezieht sich auf eine Datenbank namens Disease Analyzer database (IQVIA). In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Patienten mit einem Alter über 18 Jahre miteingeschlossen, die in einer von 1.274 teilnehmenden Allgemeinmedizinpraxen in Deutschland zwischen Januar 2000 und Dezember 2018 vorstellig wurden. So konnte die Inzidenz von Krebserkrankungen bei Herzinsuffizienz mit Nicht-Herzinsuffizienzpatienten gematcht werden. Hinsichtlich der Untersuchung bzgl. der Inzidenz einer Depression wurden Patienten mit Herzinsuffizienz mit Patienten mit Krebserkrankungen von Brust, Prostata und Verdauungsorganen verglichen. Um kognitive Beeinträchtigungen bzw. die Inzidenz einer Demenz zu detektieren, wurden Patienten mit Herzinsuffizienz gegenüber von Patienten mit Brust-, Prostata- und Gastrointestinalen Krebserkrankungen gestellt. Mit Hazard Regressionsmodellen wurde der Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und der Inzidenz verschiedener Krebserkrankungen untersucht.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 100.124 Patienten mit in die Studie einbezogen, die mit der gleichen Anzahl an Patienten ohne Herzinsuffizienz gematcht wurden. Im 10-Jahres Follow-up nach der Diagnose der Herzinsuffizienz entwickelten sich in 25,7 % der Fälle eine Krebserkrankung, jedoch nur in 16,2 % bei den gematchten Patienten ohne Herzinsuffizienz (log-rank $p < 0,001$). Krebs war laut den Regressionsanalysen signifikant mit Herzinsuffizienz assoziiert (HR: 1,76, $p < 0,001$ insgesamt, HR: 1,85, $p < 0,001$ bei Frauen, HR: 1,69, $p < 0,001$ bei Männern). Die stärkste Assoziation zwischen den untersuchten Krebsarten, die im Übrigen alle signifikante

Assoziationen aufwies, zeigte sich bei dem Krebs der Lippe, Mundhöhle und des Rachens (HR: 2,10, $p < 0,001$), gefolgt von den Atmungsorganen (HR: 1,91, $p < 0,001$) und den weiblichen Genitalorganen (HR: 1,86, $p < 0,001$). Des Weiteren wurde die Inzidenz der Depression bei Herzinsuffizienzpatienten in Vergleich zu verschiedenen Krebserkrankungen untersucht. Hierfür wurden 96.772 Patienten mit Herzinsuffizienz, 21.261 Patienten mit Brustkrebs, 16.478 Patienten mit Prostatakrebs und 29.479 Patienten mit Krebs der Verdauungsorgane eingeschlossen. Fünf Jahre nach dem Indexdatum wurde bei 23,1 % der Herzinsuffizienz-Patienten eine Depression diagnostiziert, verglichen mit 25,7 % der Patienten mit Brustkrebs, 22,1 % der Patienten mit Krebs der Verdauungsorgane und 15,0 % der Patienten mit Prostatakrebs. Mit Hilfe von multivariate Cox-Regressionsmodellen wurde gezeigt, dass Herzinsuffizienz-Patienten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit hatten, innerhalb von 5 Jahren eine Depression zu entwickeln als Patienten mit Krebs [insgesamt, Hazard Ratio (HR): 1,20 (95,0 % Konfidenzintervall (CI): 1,18-1,23); $p < 0,001$].

Um die kognitiven Beeinträchtigungen bzw. die Demenz zu untersuchen wurden 72.259 Patienten mit Herzinsuffizienz, 10.310 Patienten mit Brustkrebs, 12.477 Patienten mit Prostatakrebs und 12.136 Patienten mit Gastrointestinalem Krebs mit einbezogen. Im 10-Jahres-Follow-up nach der Erstdiagnose von Herzinsuffizienz oder Krebs wurden bei 27,8 % der Herzinsuffizienz-Patienten eine Demenz diagnostiziert, verglichen mit 16,2 % der Patienten mit Brustkrebs, 18,6 % der Patienten mit Krebs der Verdauungsorgane und 16,1 % der Patienten mit Prostatakrebs. Patienten mit Herzinsuffizienz hatten, innerhalb von 10 Jahren nach der Diagnose, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine Demenz zu entwickeln, als Patienten mit Brustkrebs (Hazard Ratio [HR]: 1,36 (95,0 % Konfidenzintervall 1,28-1,45, $p < 0,001$), Prostatakrebs (HR: 1,38 (1,130-1,47), $p < 0,001$) oder gastrointestinalen Tumoren (HR 1,31 (1,24-1,39), $p < 0,001$).

Schlussfolgerung

In dieser Studie weisen Herzinsuffizienz-Patienten eine hochsignifikant erhöhte Inzidenz von Krebserkrankungen im Krankheitsverlauf auf. Diese Ergebnisse sprechen für spezifische Krebspräventionsmaßnahmen bei Herzinsuffizienz. Patienten mit Herzinsuffizienz zeigen eine signifikant erhöhte Inzidenz eine Krebserkrankung zu erleiden. Aufgrund dessen sollte ein erhöhtes Augenmerk auf

die Prävention bzw. das Screening auf Krebserkrankungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz gelegt werden. Ebenso zeigt sich, dass Depressionen sowie der kognitive Abbau und die Demenz, im Vergleich zu Patienten mit Krebserkrankungen, eine höhere Bedeutung bei Patienten mit Herzinsuffizienz haben. Diese Komorbiditäten sollten besonders beachtet werden, da sie die Lebensqualität und die Prognose beeinflussen.

6 Literaturverzeichnis

1. Ponikowski, P., et al., [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Kardiol Pol*, 2016. **74**(10): p. 1037-1147.
2. McDonagh, T.A., et al., *Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(48): p. 4901.
3. Bundesamt, S. *Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen*. 2019.
4. Mamas, M.A., et al., *Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland*. *Eur J Heart Fail*, 2017. **19**(9): p. 1095-1104.
5. Lawson, C.A., et al., *Comorbidity health pathways in heart failure patients: A sequences-of-regressions analysis using cross-sectional data from 10,575 patients in the Swedish Heart Failure Registry*. *PLoS Med*, 2018. **15**(3): p. e1002540.
6. Conrad, N., et al., *Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals*. *Lancet*, 2018. **391**(10120): p. 572-580.
7. Lüdde, M., J.K. Jahn, and R. Dißmann, *Herzinsuffizienz - Komorbiditäten sind entscheidend für Prognose und Lebensqualität*. *Connexiplus*, 2020: p. 28-33.
8. Zamorano, J.L., et al., *2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(36): p. 2768-2801.
9. Koutsoukis, A., et al., *Cardio-oncology: A Focus on Cardiotoxicity*. *Eur Cardiol*, 2018. **13**(1): p. 64-69.
10. Bertero, E., et al., *Linking Heart Failure to Cancer: Background Evidence and Research Perspectives*. *Circulation*, 2018. **138**(7): p. 735-742.

11. Tini, G., et al., *Cancer Mortality in Trials of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Am Heart Assoc, 2020. **9**(18): p. e016309.
12. Pedersen, S.S. and C.M. Andersen, *Minding the heart: Why are we still not closer to treating depression and anxiety in clinical cardiology practice?* Eur J Prev Cardiol, 2018. **25**(3): p. 244-246.
13. Cermakova, P., et al., *Heart failure and Alzheimer's disease*. J Intern Med, 2015. **277**(4): p. 406-25.
14. Yancy, C.W., et al., *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(16): p. e147-239.
15. Hoppe, U.C., et al., *Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz*. Zeitschrift für Kardiologie, 2005(8): p. 488–509.
16. Yusuf, S., et al., *Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries*. N Engl J Med, 2014. **371**(9): p. 818-27.
17. Ziaeian, B. and G.C. Fonarow, *Epidemiology and aetiology of heart failure*. Nat Rev Cardiol, 2016. **13**(6): p. 368-78.
18. King, M., J. Kingery, and B. Casey, *Diagnosis and evaluation of heart failure*. Am Fam Physician, 2012. **85**(12): p. 1161-8.
19. Herold, G., *Innere Medizin*. 2019: Dr. med Gerd Herold.
20. Cohn, J.N., R. Ferrari, and N. Sharpe, *Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(3): p. 569-82.
21. Huppelsberg, J. and K. Walter, *Kurzlehrbuch Physiologie*. 1. ed. 2003, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
22. Paulus, W.J. and C. Tschöpe, *A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(4): p. 263-71.
23. Beckett, N.S., et al., *Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older*. N Engl J Med, 2008. **358**(18): p. 1887-98.

24. Sciarretta, S., et al., *Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk*. Arch Intern Med, 2011. **171**(5): p. 384-94.
25. Wright, J.T., Jr., et al., *A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2103-16.
26. Kaplinsky, E., *DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure*. Drugs Context, 2020. **9**.
27. Zannad, F., et al., *SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials*. Lancet, 2020. **396**(10254): p. 819-829.
28. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2117-28.
29. Mattila, M., et al., *Nonprescription medication use in patients with heart failure: assessment methods, utilization patterns, and discrepancies with medical records*. J Card Fail, 2013. **19**(12): p. 811-5.
30. Schulz, M., et al., *Medication adherence and persistence according to different antihypertensive drug classes: A retrospective cohort study of 255,500 patients*. Int J Cardiol, 2016. **220**: p. 668-76.
31. Unverzagt, S., et al., *Improving Treatment Adherence in Heart Failure*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(25): p. 423-30.
32. Hegde, S.M., et al., *Physical Activity and Prognosis in the TOPCAT Trial (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist)*. Circulation, 2017. **136**(11): p. 982-992.
33. Doukky, R., et al., *Impact of Physical Inactivity on Mortality in Patients With Heart Failure*. Am J Cardiol, 2016. **117**(7): p. 1135-43.
34. McMurray, J.J., et al., *Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure*. N Engl J Med, 2014. **371**(11): p. 993-1004.
35. Berg, D.D., et al., *Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan by Dose Level Achieved in the PIONEER-HF Trial*. JACC Heart Fail, 2020. **8**(10): p. 834-843.
36. Tomasoni, D., et al., *Highlights in heart failure*. ESC Heart Fail, 2019. **6**(6): p. 1105-1127.

37. Packer, M., et al., *Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial*. *Circulation*, 2021. **144**(16): p. 1284-1294.
38. Zannad, F. and P. Rossignol, *Cardiorenal Syndrome Revisited*. *Circulation*, 2018. **138**(9): p. 929-944.
39. Shah, A.D., et al., *Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. **3**(2): p. 105-13.
40. Santos-Ferreira, D., P. Gonçalves-Teixeira, and R. Fontes-Carvalho, *SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes: Hitting Two Birds with One Stone?* *Cardiology*, 2020. **145**(5): p. 311-320.
41. Paolillo, S., A.B. Scardovi, and J. Campodonico, *Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation*. *Eur J Prev Cardiol*, 2020. **27**(2_suppl): p. 27-34.
42. Hawkins, N.M., et al., *Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology*. *Eur J Heart Fail*, 2009. **11**(2): p. 130-9.
43. Eschenhagen, T., et al., *Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. *Eur J Heart Fail*, 2011. **13**(1): p. 1-10.
44. Cardinale, D., et al., *Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition*. *Circulation*, 2006. **114**(23): p. 2474-81.
45. Suter, T.M. and M.S. Ewer, *Cancer drugs and the heart: importance and management*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(15): p. 1102-11.
46. Niedzwiedz, C.L., et al., *Depression and anxiety among people living with and beyond cancer: a growing clinical and research priority*. *BMC Cancer*, 2019. **19**(1): p. 943.
47. Lichtman, J.H., et al., *Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation*, 2014. **129**(12): p. 1350-69.
48. Gorini, A., et al., *Depressive and Anxiety Symptoms Screening in Cardiac Inpatients: A Virtuous Italian Approach to Psychocardiology*. *Int J Environ Res Public Health*, 2020. **17**(14).

49. Prince, M., et al., *The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis*. *Alzheimers Dement*, 2013. **9**(1): p. 63-75.e2.
50. Cermakova, P., et al., *Heart failure and dementia: survival in relation to types of heart failure and different dementia disorders*. *Eur J Heart Fail*, 2015. **17**(6): p. 612-9.
51. Scherbakov, N. and W. Doehner, *Heart-brain Interactions in Heart Failure*. *Card Fail Rev*, 2018. **4**(2): p. 87-91.
52. Doehner, W., *Dementia and the heart failure patient*. *Eur Heart J Suppl*, 2019. **21**(Suppl L): p. L28-I31.
53. Qiu, C., et al., *Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(9): p. 1003-8.
54. Meijers, W.C., et al., *Heart Failure Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors*. *Circulation*, 2018. **138**(7): p. 678-691.
55. Rathmann, W., et al., *Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database*. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2018. **56**(10): p. 459-466.
56. Loosen, S.H., et al., *Heart failure and depression: a comparative analysis with different types of cancer*. *Eur J Prev Cardiol*, 2022.
57. Roderburg, C., et al., *Heart failure is associated with an increased incidence of cancer diagnoses 2021*.
58. Roderburg, C., et al., *Heart failure and dementia: A comparative analysis with different types of cancer 2021*.
59. Konrad, M., et al., *Depression risk in patients with heart failure in primary care practices in Germany*. *Int Psychogeriatr*, 2016. **28**(11): p. 1889-1894.
60. Bach, L., et al., *Association between thyroid gland diseases and breast cancer: a case-control study*. *Breast Cancer Res Treat*, 2020. **182**(1): p. 207-213.
61. Schiffmann, L., K. Kostev, and M. Kalder, *Association between various thyroid gland diseases, TSH values and thyroid cancer: a case-control study*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020. **146**(11): p. 2989-2994.
62. Dombrowski, S.I., et al., *Datenbankbasierte epidemiologische retrospektive Untersuchung zu Risikofaktoren für Frakturen*, K.f.G.u.G. Philipps-Universität Marburg, Editor. 2017.

63. Schira, J., *Statistische Methoden der VWL und BWL*. 2005, München: Pearson Studium.
64. Zürich, U. *Methodenberatung - Wilcoxon-Test*. 2021; Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/wilcoxon.html#3._Der_Wilcoxon-Test_mit_SPSS.
65. Ziegler, A., S. Lange, and R. Bender, *Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression*. Dtsch Med Wochenschr, 2007: p. 42-44.
66. Victor, A., et al., *Wie bewertet man die p-Wert-Flut?* Deutsches Ärzteblatt, 2010: p. 50-56.
67. Swart, E., et al., *[Good Practice of Secondary Data Analysis (GPS): guidelines and recommendations]*. Gesundheitswesen, 2015. **77**(2): p. 120-6.
68. Hasin, T., et al., *Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(10): p. 881-6.
69. Banke, A., et al., *Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(3): p. 260-6.
70. Giovannucci, E., et al., *Diabetes and cancer: a consensus report*. Diabetes Care, 2010. **33**(7): p. 1674-85.
71. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
72. Di Palo, K.E. and N.J. Barone, *Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment*. Heart Fail Clin, 2020. **16**(1): p. 99-106.
73. Stocks, T., et al., *Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project*. Hypertension, 2012. **59**(4): p. 802-10.
74. Blot, W.J., et al., *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. Cancer Res, 1988. **48**(11): p. 3282-7.
75. Hara, M.R., et al., *A stress response pathway regulates DNA damage through β 2-adrenoreceptors and β -arrestin-1*. Nature, 2011. **477**(7364): p. 349-53.
76. Liotta, L.A. and E. Kohn, *Anoikis: cancer and the homeless cell*. Nature, 2004. **430**(7003): p. 973-4.
77. Thaker, P.H., et al., *Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma*. Nat Med, 2006. **12**(8): p. 939-44.

78. Le, C.P., et al., *Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination*. Nat Commun, 2016. **7**: p. 10634.
79. Suganuma, T., et al., *Functional expression of the angiotensin II type 1 receptor in human ovarian carcinoma cells and its blockade therapy resulting in suppression of tumor invasion, angiogenesis, and peritoneal dissemination*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(7): p. 2686-94.
80. Egami, K., et al., *Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth*. J Clin Invest, 2003. **112**(1): p. 67-75.
81. van der Knaap, R., et al., *Renin-angiotensin system inhibitors, angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism, and cancer: the Rotterdam Study*. Cancer, 2008. **112**(4): p. 748-57.
82. Feldman, R.D., et al., *Aldosterone mediates metastatic spread of renal cancer via the G protein-coupled estrogen receptor (GPER)*. Faseb j, 2016. **30**(6): p. 2086-96.
83. Lever, A.F., et al., *Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer?* Lancet, 1998. **352**(9123): p. 179-84.
84. Lindholm, L.H., et al., *Relation between drug treatment and cancer in hypertensives in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2: a 5-year, prospective, randomised, controlled trial*. Lancet, 2001. **358**(9281): p. 539-44.
85. Zhang, J., Z. Zhao, and J. Wang, *Natriuretic peptide receptor A as a novel target for cancer*. World J Surg Oncol, 2014. **12**: p. 174.
86. Diez-Quevedo, C., et al., *Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure*. Int J Cardiol, 2013. **167**(4): p. 1217-25.
87. Rutledge, T., et al., *Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(8): p. 1527-37.
88. Culbertson, M.G., et al., *The psychosocial determinants of quality of life in breast cancer survivors: a scoping review*. BMC Cancer, 2020. **20**(1): p. 948.
89. Bunz, M., et al., *[Psychocardiology: how heart and mind interact]*. Dtsch Med Wochenschr, 2015. **140**(2): p. 117-22; quiz 123-4.
90. DiMatteo, M.R., H.S. Lepper, and T.W. Croghan, *Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety*

- and depression on patient adherence. Arch Intern Med, 2000. 160(14): p. 2101-7.*
91. Celano, C.M., et al., *Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. Harv Rev Psychiatry, 2018. 26(4): p. 175-184.*
 92. Celano, C.M., et al., *Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease. Curr Psychiatry Rep, 2016. 18(11): p. 101.*
 93. Pitsavos, C., et al., *Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: the ATTICA study. Atherosclerosis, 2006. 185(2): p. 320-6.*
 94. Heitzer, T., et al., *Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation, 2001. 104(22): p. 2673-8.*
 95. Lang-Rollin, I. and G. Berberich, *Psycho-oncology. Dialogues Clin Neurosci, 2018. 20(1): p. 13-22.*
 96. Teychenne, M., K. Ball, and J. Salmon, *Physical activity and likelihood of depression in adults: a review. Prev Med, 2008. 46(5): p. 397-411.*
 97. Ziegelstein, R.C., et al., *Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. Arch Intern Med, 2000. 160(12): p. 1818-23.*
 98. Ganguli, M., *Cancer and Dementia: It's Complicated. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2015. 29(2): p. 177-82.*
 99. Roher, A.E., et al., *Cerebral blood flow in Alzheimer's disease. Vasc Health Risk Manag, 2012. 8: p. 599-611.*
 100. Tublin, J.M., et al., *Getting to the Heart of Alzheimer Disease. Circ Res, 2019. 124(1): p. 142-149.*
 101. Bell, R.D. and B.V. Zlokovic, *Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol, 2009. 118(1): p. 103-13.*
 102. Kozdağ, G., et al., *Major depressive disorder in chronic heart failure patients: Does silent cerebral infarction cause major depressive disorder in this patient population? Turk Kardiyol Dern Ars, 2015. 43(6): p. 505-12.*
 103. Droz, J.P., et al., *Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. Eur Urol, 2017. 72(4): p. 521-531.*

104. Seferović, P.M., *Introduction to the special issue entitled 'Heart failure management of the elderly patient: focus on frailty, sarcopenia, cachexia, and dementia'*. Eur Heart J Suppl, 2019. **21**(Suppl L): p. L1-I3.
105. Zuccalà, G., et al., *Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure*. Eur Heart J, 2005. **26**(3): p. 226-33.
106. Cannon, J.A., et al., *Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction*. Eur J Heart Fail, 2017. **19**(1): p. 129-137.
107. McGurran, H., et al., *Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease: Biological Mechanisms of Exercise*. J Alzheimers Dis, 2019. **69**(2): p. 311-338.
108. Zuccalà, G., et al., *The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure*. Am J Med, 2003. **115**(2): p. 97-103.

7 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich jedem danken, der mir es ermöglicht hat, diese Arbeit anzufertigen.

Mein besonderer Dank geht an meinem Doktorvater PD Dr. med. Mark Lüdde für die hervorragende Betreuung, die fortwährende schnelle Ansprechbarkeit und die ausgiebige Unterstützung meiner Arbeit.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. rer. med. Karel Kostev, der die zugrundeliegende Datenbank wissenschaftlich betreut. Seine Kompetenz in Epidemiologischen und wissenschaftlichen Fragestellungen sind eine wichtige Grundlage gewesen.

Außerdem danke ich sehr meiner Freundin Dr. Petra Weller, die mir jederzeit seit eh und je, in allen Lebenslagen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern danken, dass sie mich auf meinem Weg immer unterstützt haben und meinen drei Männern, dass sie mich vor allem an den Abenden entbehren konnten.

8 Publikationen

Roderburg C, Loosen SH, Jahn JK, Gänsbacher J, Luedde T, Kostev K, Luedde M., 2021, Heart failure is associated with an increased incidence of cancer diagnoses. doi: 10.1002/ehf2.13421.

Loosen SH, Roderburg C, Jahn JK, Joerdens M, Luedde T, Kostev K, Luedde M., 2022, Heart failure and depression: a comparative analysis with different types of cancer. doi: 10.1093/eurjpc/zwab048.