

Aus der  
Klinik für Innere Medizin IV – Nieren - und Hochdruckkrankheiten,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Danilo Fliser

**Laborchemische und echokardiographische  
Prädiktoren von Herzinsuffizienz und  
atherosklerotischen Ereignissen bei chronisch  
nierenkranken Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

2017

vorgelegt von

Kathrin Untersteller

geboren am 22.02.1992 in St.Ingbert

Tag des Kolloquiums: .....

Dekan: .....

1. Berichterstatter: .....

2. Berichterstatter: .....

## Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung / Summary .....	5
1.1	Laborchemische und echokardiographische Prädiktoren von Herzinsuffizienz und atherosklerotischen Ereignissen bei chronisch nierenkranken Patienten .....	5
1.2	Serological and echocardiographic predictors of heart failure and atherosclerotic events in chronic kidney disease patients .....	6
2.	Einleitung .....	8
2.1	Chronisch nierenkranke Menschen als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten .....	8
2.2	Echokardiographie und kardiovaskuläre Erkrankungen.....	9
2.2.1	Echokardiographie in der Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse .....	9
2.2.2	Echokardiographie in der Diagnostik der Herzinsuffizienz .....	9
2.3	Laborchemische Marker als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse .....	11
2.3.1	Kardiale Marker als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse.....	11
2.3.2	Marker der zellulären Inflammation als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse .....	12
2.4	Fragestellungen der Promotionsarbeit .....	13
3.	Ergebnisse.....	15
3.1	Die Auswirkungen der Einführung der neuen ADQI-Klassifikation auf die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei chronisch nierenkranken Patienten .....	15
3.2	Vergleich von NT-proBNP und echokardiographischen Parametern als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen.....	19
3.3	Vergleich zweier Gating-Strategien zur Analyse humaner Monozyten-Subpopulationen als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse .....	22
4.	Zusammenfassung und Ausblick.....	26
5.	Literaturverzeichnis .....	31
6.	Abkürzungsverzeichnis .....	40
7.	Publikationen .....	42

8.	Kongressbeiträge und Stipendien .....	43
8.1	Freie Vorträge.....	43
8.2	Posterpräsentationen als Erstautor.....	43
8.3	Promotions- und Reisestipendien .....	45
9.	Danksagung .....	46
10.	Lebenslauf .....	47
11.	Anhang: Publikationen .....	48

# 1. Zusammenfassung / Summary

## 1.1 Laborchemische und echokardiographische Prädiktoren von Herzinsuffizienz und atherosklerotischen Ereignissen bei chronisch nierenkranken Patienten

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung leiden unter einer stark erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Daher nimmt die Prädiktion und Diagnostik von Herz-Kreislauf-Erkrankungen einen zentralen Stellenwert in der klinischen Nephrologie ein.

In dieser Promotionsarbeit wurde zunächst der Stellenwert der Echokardiographie in der Diagnostik kardialer Erkrankungen evaluiert. Wir überprüften hierbei die von der Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) vorgeschlagene, auf echokardiographischen Kriterien basierende Klassifikation der Herzinsuffizienz für chronisch nierenkranke Menschen. Wir konnten innerhalb einer Kohorte von 472 chronisch nierenkranken Menschen aus der CARE FOR HOME (Cardiovascular and renal outcome in CKD 2-4 patients - The fourth Homburg evaluation) Studie aufzeigen, dass aufgrund der hohen Prävalenz echokardiographischer Veränderungen bei chronisch nierenkranken Menschen die ADQI-Klassifikation zu einer Überdiagnose der Herzinsuffizienz führte; die Mehrzahl der Patienten, die nach ADQI als herzinsuffizient definiert wurden, erlitt dabei während  $4,3 \pm 2,0$  Jahren Nachbeobachtungszeit keine kardiale Dekompensation. Daher besitzt die ADQI-Klassifikation keine ausreichende Diskrimination zur Identifikation von Patienten mit sehr hohem Risiko für zukünftige kardiale Ereignisse.

In der Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse haben sich jedoch einzelne echokardiographische Parameter ebenso wie auch verschiedene laborchemisch bestimmbare Biomarker – insbesondere natriuretische Peptide – in großen Kohortenstudien mit chronisch nierenkranken Menschen bewährt. Unbekannt ist jedoch, ob natriuretische Peptide und echokardiographische Parameter redundante oder additive Informationen in Bezug auf das ereignisfreie kardiovaskuläre Überleben liefern und somit eventuell eine der beiden Methoden entbehrlich ist. Unsere Analysen innerhalb einer Kohorte von 496 chronisch nierenkranken Menschen aus der CARE FOR HOME Studie, die  $4,5 \pm 2,0$  Jahre nachverfolgt wurden, zeigten, dass das Amino-terminale pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in der

Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse den echokardiographischen Parametern überlegen ist und dass routinemäßige Echokardiographien im klinischen Alltag für die kardiovaskuläre Risikostratifizierung nicht notwendig sind.

Als letzten Aspekt untersuchten wir Monozyten-Subpopulationen als innovative kardiovaskuläre Risikomarker, die eine Aktivierung des angeborenen zellulären Immunsystems reflektieren. Wir bestätigten zunächst in einer Kohorte von 416 Patienten aus der CARE FOR HOME Studie, die über  $3,6 \pm 1,6$  Jahre nachverfolgt wurden, intermediäre CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> Monozyten als unabhängige Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse. Die intermediären Monozyten erwiesen sich als robuste Prognosemarker, da in einer messmethodischen Substudie die Verwendung verschiedener durchflusszytometrischer Auswertestrategien keinen Einfluss auf die Wertigkeit intermediärer Monozyten als kardiovaskuläre Risikomarker hatte.

Für die Zukunft sollten experimentelle Arbeiten die intermediären Monozyten aufgrund ihrer zentralen Rolle in der Genese der Atherosklerose als Ziele für immunmodulatorische Therapien in den Fokus rücken. Zukünftige klinische Studien in der Nephrologie sollten natriuretische Peptide jenseits ihrer Bedeutung als Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse auch als zentrale Biomarker in der Diagnostik und Therapiesteuerung kardialer Erkrankungen, insbesondere der Herzinsuffizienz, evaluieren.

## **1.2 Serological and echocardiographic predictors of heart failure and atherosclerotic events in chronic kidney disease patients**

Patients with chronic kidney disease suffer from a high cardiovascular morbidity and mortality. Thus, prediction and diagnosis of cardiovascular disease play an essential role in clinical nephrology.

In this medical thesis, we firstly evaluated the value of echocardiography in the diagnosis of cardiac disease. We hereby examined the echocardiographically based classification of heart failure for patients with chronic kidney disease that has been endorsed by the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). As echocardiographic changes are a common finding among individuals with chronic kidney disease, we demonstrate within a cohort of 472 chronic kidney disease patients who participated in the CARE FOR HOME (Cardiovascular and renal outcome in CKD 2-4 patients - The fourth Homburg evaluation) study, that the ADQI

classification would lead to an overdiagnosis of heart failure; the majority of these patients who fulfilled the ADQI heart failure definition did not suffer from a cardiac decompensation during  $4.3 \pm 2.0$  years of follow-up. The ADQI classification therefore has poor discriminatory power to identify patients at high risk for future cardiac events.

However, some echocardiographic parameters have been shown to predict cardiovascular events in large cohort studies of chronic kidney disease patients. Similarly, serological biomarkers – particularly natriuretic peptides – predict cardiovascular prognosis. Nevertheless it is unknown in how far natriuretic peptides and echocardiographic parameters yield redundant or additive prognostic information and whether use of one of these two methods may be dispensable. Within a cohort of 496 chronic kidney disease patients who were recruited in the CARE FOR HOME study, followed for  $4.5 \pm 2.0$  years, we demonstrate that amino-terminale pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) outperformed echocardiographic parameters as predictors of cardiovascular events. Consequently, routine echocardiographic examinations are not mandatory for cardiovascular risk stratification in daily clinical practice.

Finally, we determined monocyte subpopulations as innovative cardiovascular risk markers, which reflect the activation of the cellular immune system. Within a cohort of 416 chronic kidney disease patients, who participated in the CARE FOR HOME study and were followed for  $3.6 \pm 1.6$  years, we firstly confirmed intermediate CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes as independent predictors of cardiovascular events. We secondly demonstrated that cell counts of intermediate monocytes were robust markers, as the use of different flow cytometric gating strategies for defining intermediate monocytes did not affect their power to predict cardiovascular prognosis.

Due to their central role in the pathogenesis of atherosclerosis, intermediate monocytes should be evaluated as a pharmacological target for immunomodulatory therapies in future experimental research. Future clinical studies in nephrology should examine the value of natriuretic peptides beyond their role as predictor of cardiovascular events; they should be evaluated as central biomarkers for the diagnosis of cardiac disease, particularly of heart failure, and for the guidance of individualized heart failure treatment in patients with chronic kidney disease.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Chronisch nierenkranke Menschen als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten**

Die chronische Nierenerkrankung (CKD; chronic kidney disease) gewinnt aufgrund ihrer steigenden Prävalenz weltweit zunehmende medizinische und gesundheitsökonomische Bedeutung (37): So liegt die globale Prävalenz der CKD derzeit bei circa 12 % der erwachsenen Bevölkerung (47), während das Risiko, im Laufe des Lebens an einer moderaten CKD zu erkranken, für einen erwachsenen Menschen 59 % beträgt (31).

Gemessen an der Anzahl der betroffenen Patienten sind die gesundheitsökonomischen Kosten der CKD überproportional (37): So verbringt ein Patient mit fortgeschrittener CKD durchschnittlich 15 Tage pro Jahr im Krankenhaus (7).

Neben der Morbidität besteht bei CKD-Patienten auch eine stark erhöhte Mortalität von jährlich 20 % (7), wobei die häufigste Ursache dafür kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen (18,28). Bereits eine milde CKD ist mit einer erhöhten Mortalität und kardiovaskulären Morbidität assoziiert (18), sodass im Stadium G3 (entsprechend einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [eGFR; estimated glomerular filtration rate] von 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) der CKD die Wahrscheinlichkeit, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben, sogar höher ist als das Risiko, die Dialysepflichtigkeit zu erreichen (28). CKD-Patienten werden daher in Leitlinien als Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen betrachtet (2,39).

Eine suffiziente Stratifizierung des Risikos kann durch eine anschließende Optimierung von präventiven Maßnahmen ein wichtiges Instrument zur Verhinderung solcher kardiovaskulärer Ereignisse sein. Als vielversprechende Möglichkeiten zur Risikostratifizierung werden einerseits die Messung laborchemischer Marker – traditionellerweise insbesondere die Bestimmung von natriuretischen Peptiden (5,8,43,45,61), zukünftig möglicherweise auch die Bestimmung von Markern der zellulären Inflammation (33,55,56) – andererseits die routinemäßige Durchführung einer echokardiographischen Untersuchung mit Bestimmung gewisser echokardiographischer Parameter (8,13,14,23,24,32,36,50,52,62,63,76) angesehen. Neben ihrer Bedeutung in der kardiovaskulären Risikostratifizierung spielt die



Echokardiographie eine zentrale Rolle in der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen. Allerdings gelang in der Nephrologie bislang noch kein Konsensus, wie die Echokardiographie am besten im klinischen Alltag integriert werden kann.

## **2.2 Echokardiographie und kardiovaskuläre Erkrankungen**

### **2.2.1 Echokardiographie in der Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse**

Bisherige prospektive Kohortenstudien fokussierten sich auf vier echokardiographische Parameter, die konsistent als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei CKD-Patienten identifiziert wurden: den linksventrikulären (LV) Massenindex (LVMI) als Zeichen der LV Hypertrophie (LVH), den linksatrialen (LA) Volumenindex (LAVI) als Zeichen der LA Vergrößerung sowie die diastolische und die systolische LV Dysfunktion. (8,13,14,23,24,32,36,50,52,62,63,76).

Dennoch hat die Echokardiographie auch gewisse Nachteile, wie beispielsweise die Untersucherabhängigkeit und Messungenauigkeiten. So wurde gezeigt, dass eine LVH bei Dialysepatienten in der echokardiographischen Untersuchung im Vergleich zur genaueren Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie deutlich überschätzt wurde (67). Auch der hohe Zeitaufwand stellt im klinischen Alltag oftmals ein Problem dar, und ein generelles echokardiographisches Screening für alle CKD-Patienten, wie es bereits nach Leitlinie für Patienten vor Dialyseinitiation empfohlen wird (3), erscheint zum aktuellen Zeitpunkt nicht realisierbar.

### **2.2.2 Echokardiographie in der Diagnostik der Herzinsuffizienz**

Neben ihrer potentiellen Bedeutung in der Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse ist die Echokardiographie von essentieller Wichtigkeit für die Diagnostik kardialer Veränderungen. So hat die XI. Arbeitsgruppe der Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) im April 2014 einen auf echokardiographischen Kriterien basierenden Algorithmus zur Klassifikation von Stadien der Herzinsuffizienz vorgeschlagen (12).

Laut ADQI wird die Klasse 1 der Herzinsuffizienz bei asymptomatischen Patienten diagnostiziert, die mindestens eine der folgenden acht echokardiographischen Veränderungen aufweisen:

- LVH
- Vergrößerung des LV Volumen
- LA Vergrößerung
- Diastolische Dysfunktion
- Klappenerkrankungen
- Rechtsventrikuläre (RV) systolische Dysfunktion
- LV systolische Dysfunktion
- LV regionale Wandbewegungsstörungen.

Die darauffolgenden weiteren 6 Klassen der ADQI Herzinsuffizienz sind eine Modifikation der etablierten Klassifikation der New York Heart Association (NYHA), welche aus vier Stadien besteht, die anhand des Schweregrads der Dyspnoe bestimmt werden (von Stadium I: keine Dyspnoe, bis Stadium IV: Dyspnoe in Ruhe) (68). Obwohl die NYHA-Klassifikation die gängigste Methode zur Einteilung der Herzinsuffizienz ist und auch bei Dialysepatienten gegenüber anderen Einteilungen der Herzinsuffizienz, wie dem Khan-Index (38) oder dem Renal Disease Severity Score (17) als mindestens gleichwertig erscheint (53), bestehen dennoch Zweifel an der Validität der NYHA-Klassifikation in dieser Patientengruppe: Da aufgrund des periodisch mit den Dialyse-Sitzungen schwankenden Wasser- und Volumen-Haushalts auch die Symptome der Dyspnoe variieren können, könnte ein Dialysepatient abhängig von der Zeit seit der letzten Dialyse in mehrere unterschiedliche NYHA-Stadien klassifiziert werden, was eine suffiziente Diagnostik erschweren würde (12).

Trotz der so begründeten Modifikationen der NYHA-Klassifikation hat auch die ADQI-Klassifikation der Herzinsuffizienz einige Schwächen, die vor allem in der sehr zentralen Rolle der Echokardiographie zu finden sind: Da sehr viele CKD-Patienten bei der echokardiographischen Untersuchung kardiale Veränderungen zeigen (76), vermuten wir, dass die Einführung dieser neuen ADQI-Klassifikation zu einer Überdiagnose der Herzinsuffizienz führte, was wiederum eine suffiziente Risikostratifizierung erschweren könnte.

Nachdem die ADQI selbst leider keinerlei Validierung ihrer Klassifikation vorgenommen hat, wollten wir diese Klassifikation in einer großen Kohorte von nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten testen.

## **2.3 Laborchemische Marker als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse**

### **2.3.1 Kardiale Marker als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse**

Aufgrund der beschriebenen Limitationen der Echokardiographie stellt die laborchemische Messung von zirkulierenden Biomarkern eine attraktive Alternative zu bildgebenden Verfahren dar. Hierbei gehören vor allem die natriuretischen Peptide, insbesondere das Amino-terminale pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) zu den bewährten kardialen Prognosemarkern in der Primär- (49) und Sekundärprävention (11).

Als Reaktion auf myokardiale Dehnung wird das Vorläuferhormon Pro brain natriuretic peptide (proBNP) in das hormonell aktive Brain natriuretic peptide (BNP) und das hormonell inaktive NT-proBNP gespalten, welche von Kardiomyozyten äquimolar in die Blutbahn sezerniert werden (16,42). Dementsprechend sind erhöhte NT-proBNP-Werte mit kardialen Veränderungen, wie LVH oder systolischer LV Dysfunktion assoziiert (21). Im Laufe des letzten Jahrzehnts konnte NT-proBNP in großen Kohortenstudien darüber hinaus auch als starker unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse in der Allgemeinbevölkerung erkannt werden (15,19).

Da NT-proBNP jedoch renal eliminiert wird und somit bei CKD akkumulieren kann, gab es in den letzten Jahren immer wieder Diskussionen um seine Validität bei CKD-Patienten (6,19,71). Nichtsdestotrotz war NT-proBNP auch bei chronisch nierenkranken Menschen sowohl in Querschnittsanalysen mit prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen (22,48) als auch in Längsschnittuntersuchungen mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert (5,8,43).

Da die Wertigkeit von NT-proBNP als kardialer Biomarker bei CKD-Patienten bestätigt wurde, könnte seine Bestimmung zur kardialen Risikostratifizierung eine gute Ergänzung oder gar Alternative zu echokardiographischen Parametern sein.

Beide Methoden haben dabei Vor- und Nachteile, beispielsweise der hohe Zeitaufwand der Echokardiographie (in der Regel 30 – 40 Minuten für eine routinemäßige thorakale

Untersuchung) (25), welche dabei jedoch eine bildliche Darstellung des Herzens ermöglicht, oder aber die relativ hohen Kosten der NT-proBNP-Messung (32,17 € laut Gebührenordnung für Ärzte (34)) mit jedoch in der Regel geringem zeitlichem und logistischem Aufwand.

Bezüglich Kosten-Nutzen-Effekt konnten Goode et al. jedoch bereits vor einigen Jahren zeigen, dass in der Primärversorgung von Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz durch die zusätzliche Messung von NT-proBNP bis zu 46 % der Kosten sowie bis zu 61 % der echokardiographischen Untersuchungen eingespart werden konnten (29). In einer ähnlichen Studie von Rutten et al., die Patienten mit Dyspnoe in der Notaufnahme untersuchten, sah man ebenfalls einen Kostenvorteil bei zusätzlichem Einsatz von NT-proBNP anstelle der alleinigen Standarddiagnostik, ohne dass jedoch beim 30-Tage-Überleben ein Unterschied festzustellen war (59).

Während somit in der Diagnostik der Herzinsuffizienz bereits einige Vorteile von NT-proBNP demonstriert wurden (29,59), ist in der Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse bei CKD-Patienten noch kein Vergleich der beiden Methoden durchgeführt worden. Daher ist ungeklärt, inwieweit die gleichzeitige Bestimmung von echokardiographischen Parametern und von NT-proBNP additive oder aber redundante Informationen bezüglich des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen liefert; in letzterem Fall wäre eine der beiden Methoden für die Prognoseabschätzung entbehrlich.

### **2.3.2 Marker der zellulären Inflammation als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse**

Neben den natriuretischen Peptiden als traditionellen Biomarkern wurden in den letzten Jahren zahlreiche Inflammationsmarker als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse vorgeschlagen. Hierbei fokussierte man sich zumeist auf Akute-Phase Proteine wie das C-reaktive Protein (CRP) (18,64), welche sich einfach in epidemiologischen Kohorten bestimmen lassen (18,64). Pathophysiologisch möglicherweise aussagekräftiger sind jedoch Marker der zellulären Immunität, da zirkulierende Leukozyten – insbesondere Monozyten – eine zentrale Rolle in der Entstehung und Progredienz der Atherosklerose spielen (58).

Einen solchen Prognosemarker für kardiovaskuläre Erkrankungen, auf welchen sich unsere Arbeitsgruppe spezialisiert hat, stellen die intermediären Monozyten dar. Im Jahr 1989 wurde erstmals entdeckt, dass die Monozyten eine heterogene Zellpopulation sind und es verschiedene Subpopulationen gibt, die sich durch Expression von CD14 und CD16 unterscheiden lassen (51). Während man anfangs von zwei Subpopulationen ausging –

Monozyten, die nur CD14 exprimieren und Monozyten, die CD14 und CD16 exprimieren – vermutete man seit über einem Jahrzehnt, dass sich die CD16 positiven Zellen wiederum in zwei Subpopulationen einteilen lassen (4,30). Im Jahr 2010 einigte sich eine Expertengruppe in einer Konsensuskonferenz auf die Differenzierung dreier Monozyten-Subpopulationen: Klassische Monozyten (CD14<sup>++</sup>, CD16<sup>-</sup>), intermediäre Monozyten (CD14<sup>++</sup>, CD16<sup>+</sup>) und nicht-klassische Monozyten (CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>++</sup>) (74). Dabei konnten vor allem die intermediären Monozyten in den letzten Jahren von unserer Arbeitsgruppe als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei CKD-Patienten (33,55) und bei Patienten vor elektiver Koronarangiographie (56) identifiziert werden.

Dennoch existiert zum jetzigen Zeitpunkt keine einheitliche Gating-Strategie zur Abgrenzung der intermediären von den nicht-klassischen Monozyten nach ihrer durchflusszytometrischen Analyse: Die beiden gängigsten Gating-Strategien stellen die rechtwinklige Gating (RG)-Strategie und die trapezförmige Gating (TG)-Strategie dar. Bis jetzt hat jedoch noch keine Studie diese beiden Gating-Strategien miteinander verglichen und die Auswirkungen der unterschiedlichen Methoden auf die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse analysiert.

## **2.4 Fragestellungen der Promotionsarbeit**

Vor diesem Hintergrund sollen in dieser Promotionsarbeit verschiedene Methoden zur adäquaten Risikostratifizierung in Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen bei CKD-Patienten analysiert und miteinander verglichen werden.

Zunächst wollen wir die auf echokardiographischen Kriterien beruhende ADQI-Klassifikation der Herzinsuffizienz an Teilnehmern der CARE FOR HOME (Cardiovascular and renal outcome in CKD 2-4 patients - The fourth Homburg evaluation) Studie anwenden und ihre Aussagekraft für die Prädiktion kardialer Dekompensationen evaluieren.

Nachfolgend sollen zunächst die vier meistuntersuchten echokardiographischen Parameter – LVMI, LAVI, systolische und diastolische LV Funktion – sowie NT-proBNP als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei CKD-Patienten aus der CARE FOR HOME Studie bestätigt werden, um anschließend zu analysieren, inwieweit beide Methoden – Echokardiographie

oder laborchemische Biomarker – additive oder aber nur redundante Informationen bezüglich der Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse liefern.

Zuletzt sollen die beiden gängigen Gating-Strategien bei der Bestimmung von Monozyten-Subpopulationen miteinander verglichen und die Auswirkungen der Strategie-Wahl auf die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse ebenfalls bei Teilnehmern der CARE FOR HOME Studie ausgewertet werden.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Die Auswirkungen der Einführung der neuen ADQI-Klassifikation auf die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei chronisch nierenkranken Patienten**

Diese Arbeit wurde wie folgt publiziert:

Kathrin Untersteller, Sarah Seiler-Mußler, Francesca Mallamaci, Danilo Fliser, Gérard M. London, Carmine Zoccali, Gunnar H. Heine (2017)

**Validation of echocardiographic criteria for the clinical diagnosis of heart failure in chronic kidney disease.**

Nephrol Dial Transplant. (Epub ahead of print) doi: 10.1093/ndt/gfx197.

**Zusammenfassung:**

**Hintergrund:**

Bei Dialysepatienten ist die Einordnung von symptomatischen Patienten in ein Stadium der Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation aufgrund periodischer Schwankungen im Volumenhaushalt erschwert. Daher hat die XI. ADQI Arbeitsgruppe im April 2014 eine neue Klassifikation der Herzinsuffizienz für fortgeschrittene CKD-Stadien vorgeschlagen, welche auf einem breiten Spektrum echokardiographischer Kriterien beruht. Nach dieser neuen Klassifikation wird eine Herzinsuffizienz bei allen Dialysepatienten diagnostiziert, die mindestens eins von acht prädefinierten echokardiographischen Kriterien aufweisen (12) (Tabelle 1).

Wir postulieren, dass echokardiographische Veränderungen im gesamten CKD-Spektrum so häufig vorkommen, dass daraus eine Überdiagnose der Herzinsuffizienz resultieren würde. Wir überprüften daher, ob bereits Patienten mit milder bis moderater CKD die echokardiographischen ADQI-Kriterien zu häufig erfüllen, um eine sinnvolle Risikostratifizierung zuzulassen.

In einer kleineren Kohorte dialysepflichtiger Patienten verifizierten wir zusätzlich die hohe Prävalenz echokardiographischer Veränderungen.

**Tabelle 1: Definition der echokardiographischen ADQI-Kriterien**

<b>ADQI-Kriterien</b>	<b>ADQI-Definition</b>	<b>CARE FOR HOME-Definition</b>
<b>LV Hypertrophie</b>	LVMI > 110 g/m <sup>2</sup> / > 47 g/m <sup>2.7</sup> [F] oder > 130 g/m <sup>2</sup> / > 50 g/m <sup>2.7</sup> [M]	LVMI > 110 g/m <sup>2</sup> [F] / > 130 g/m <sup>2</sup> [M]
<b>Vergrößerung des LV Volumens</b>	LV Volumenindex > 86 ml/m <sup>2</sup> diastolisch oder > 37 ml/m <sup>2</sup> systolisch	LV diastolischer Diameter ≥ 3.5 cm/m <sup>2</sup>
<b>LA Erweiterung</b>	LAVI ≥ 34 ml/m <sup>2</sup>	LAVI ≥ 34 ml/m <sup>2</sup>
<b>Diastolische Dysfunktion</b>	ASE Grad ≥ 2	ASE Grad ≥ 2 (e' sept < 8 cm/s und / oder e' lat < 10 cm/s UND E/e' ≥ 9)
<b>Klappenvitien</b>	Moderate bis schwere Mitral- oder Aorten-Stenose oder -Insuffizienz	Moderate bis schwere Mitral- oder Aorten-Stenose oder -Insuffizienz
<b>RV systolische Dysfunktion</b>	Akzeptierte Kriterien (z. B. TAPSE < 17 mm)	Nicht erfasst
<b>LV systolische Dysfunktion</b>	LV Ejektionsfraktion ≤ 45 %	Moderate / schwere Einschränkung der LV systolischen Funktion (visuelle Schätzung)
<b>LV regionale Wandbewegungsstörungen</b>	LV regionale Wandbewegungs- störungen (> 10 % des Myokards)	LV regionale Wandbewegungs- störungen (> 10 % des Myokards)

ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative; LV: linksventrikulär; LVMI: linksventrikulärer Massenindex; F: Frauen; M: Männer, LA: linksatrial; LAVI: linksatrialer Volumenindex; ASE: American Society of Echocardiography; RV: rechtsventrikulär; TAPSE: systolische Bewegung des Trikuspidalringes (tricuspid annular plane systolic excursion)



**Methodik:**

Bei 472 Patienten mit CKD G2 – G4 (eGFR 15 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) aus der prospektiven CARE FOR HOME Studie wurde eine Echokardiographie entsprechend den Leitlinien der American Society of Echocardiography (41) durchgeführt. Entsprechend der ADQI-Klassifikation erfolgt die Diagnose einer Herzinsuffizienz, wenn mindestens eins der echokardiographischen ADQI-Kriterien vorlag. Aus technischen Gründen konnten wir die systolische RV Funktion nicht ermitteln und mussten einige der echokardiographischen ADQI-Kriterien geringfügig modifizieren (vergleiche Tabelle 1). Wir beobachteten die Patienten im Mittel über  $4,3 \pm 2,0$  Jahre hinsichtlich des Auftretens einer kardialen Dekompensation. Die Beurteilung der Ereignisse erfolgte durch zwei unabhängige Ärzte, die bezüglich echokardiographischer Daten verblindet waren.

**Ergebnisse:**

Von den 472 rekrutierten CKD-Patienten erfüllten 313 (66 %) mindestens ein echokardiographisches ADQI-Kriterium, so dass die Diagnose einer Herzinsuffizienz gestellt wurde. Der Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz nach ADQI war bei Studienteilnehmern mit fortgeschrittener CKD größer (G 3b / G4 [eGFR 15 – 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]: 80 %) als bei denen mit milder bis moderater CKD (G2 / G3a [eGFR 45 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]: 50 %). Innerhalb der Unterkategorien der Echokriterien war der häufigste Befund ein vergrößerter LAVI (50 %), gefolgt von einer diastolischen Dysfunktion (30 %).

Patienten mit einer Herzinsuffizienz nach ADQI-Kriterien waren älter, litten eher unter kardiovaskulären Vorerkrankungen oder einem Diabetes Mellitus, hatten höhere Cholesterin- und NT-proBNP-Werte und eine niedrigere eGFR als Patienten ohne Herzinsuffizienz nach ADQI.

Von allen 472 CARE FOR HOME Teilnehmern wurden 43 Patienten wegen einer kardialen Dekompensation stationär aufgenommen. Obwohl die Präsenz von echokardiographischen Veränderungen mit dem vermehrten Auftreten von kardialen Ereignissen assoziiert war, erlitt die Mehrzahl der Patienten mit einer Herzinsuffizienz nach ADQI (87 %) keine kardiale Dekompensation während der Nachbeobachtungszeit.

Somit waren die Sensitivität und der negative prädiktive Wert der ADQI-Klassifikation mit 96 % beziehungsweise 99 % zwar hoch, jedoch ging dies zu Lasten einer niedrigen Spezifität (36 %) und eines niedrigen negativen prädiktiven Wertes (12 %).

Auch einzeln analysiert war keiner der echokardiographischen Parameter ein valider Prädiktor zukünftiger kardialer Ereignisse.

In der Subanalyse der 39 Dialysepatienten erfüllten 92 % (36 Patienten) mindestens eines der echokardiographischen Kriterien. Ähnlich wie bei den CARE FOR HOME Patienten stellten auch hier ein erhöhter LAVI (80 %) sowie eine diastolische Dysfunktion (41 %) die häufigsten echokardiographischen Veränderungen dar.

### **Diskussion:**

Wir schlussfolgern, dass die vorgeschlagenen ADQI-Kriterien selbst bei Patienten mit milder bis moderater CKD in einer substantiellen Überdiagnose der Herzinsuffizienz resultieren. So werden zwei von drei CKD-Patienten als herzinsuffizient klassifiziert, obwohl nur ein sehr kleiner Teil von ihnen während mehrjähriger Nachbeobachtung wegen kardialer Dekompensation stationär aufgenommen werden muss. Bei Dialysepatienten werden gar neun von zehn Patienten als herzinsuffizient klassifiziert (35), was die Risikostratifizierung in dieser Hochrisikopopulation noch weiter erschwert. Daher erscheint zum jetzigen Zeitpunkt der klinische Nutzen einer Einführung der ADQI-Klassifikation der Herzinsuffizienz in den klinischen Alltag fragwürdig.

### **3.2 Vergleich von NT-proBNP und echokardiographischen Parametern als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen**

Diese Arbeit wurde wie folgt publiziert:

Kathrin Untersteller, Nicolas Girerd, Kyrill S. Rogacev, Sarah Seiler-Mußler, Danilo Fliser, Patrick Rossignol, Gunnar H. Heine (2016)

**NT-proBNP and echocardiographic parameters for prediction of cardiovascular outcomes in patients with CKD stages G2–G4.**

Clin J Am Soc Nephrol. 11:1978-1988

#### **Zusammenfassung:**

##### **Hintergrund:**

CKD-Patienten leiden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung unter einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (28). Zirkulierende Plasma-Biomarker (insbesondere natriuretische Peptide und ihre Spaltprodukte wie NT-proBNP) (8,43,45,61) und echokardiographische Parameter (8,13,14,23,24,32,36,50,52,62,63,76) – insbesondere der LVMI, der LAVI sowie die systolische und diastolische LV Funktion – sind bewährte Prädiktoren zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Patienten. Unsere Untersuchungen sollen klären, ob NT-proBNP und echokardiographische Parameter redundante oder komplementäre Informationen bezüglich der kardiovaskulären Risikoabschätzung liefern.

##### **Methodik:**

In der prospektiven CARE FOR HOME Studie untersuchten wir daher 496 Patienten mit CKD G2 – G4 (eGFR 15 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) echokardiographisch hinsichtlich des LVMI, des LAVI, der systolischen LV Funktion und der diastolischen LV Funktion (E/e<sup>'</sup>) und bestimmten NT-proBNP im Plasma. Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,5 ± 2,0 Jahren wurde das Auftreten von (1) kardialer Dekompensation (definiert als Krankenhausaufnahme wegen kardialer Dekompensation) oder Tod jeglicher Genese (HF/ACM; heart failure / all-cause mortality) und (2) atherosklerotischen Ereignissen oder

Tod jeglicher Genese (AE/ACM; atherosclerotic events / all-cause mortality) erfasst und von zwei unabhängigen Ärzten bewertet, die bezüglich klinischen und echokardiographischen Basisdaten verblindet waren. Als atherosklerotische Ereignisse wurden akuter Myokardinfarkt, chirurgische oder interventionelle koronare / zerebrovaskuläre / peripherarterielle Revaskularisationen, Apoplex und Amputationen über dem Knöchel definiert.

Wir untersuchten den Zusammenhang von NT-proBNP und echokardiographischen Parametern mit kardiovaskulären Ereignissen mittels univariaten Kaplan-Meier-Analysen und multivariaten Cox-Regressionsmodellen.

### **Ergebnisse:**

Die 496 CARE FOR HOME Teilnehmer waren im Mittel  $65,0 \pm 12,4$  Jahre alt und hatten eine mittlere eGFR von  $46 \pm 16$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sowie ein medianes NT-proBNP von 211 (interquartile range [IQR] 90-602) pg/ml. Patienten mit höheren NT-proBNP-Spiegeln hatten häufiger kardiovaskuläre Vorerkrankungen und eine eingeschränkte systolische LV Funktion, höhere LVMI, LAVI und E/e'-Werte sowie eine schlechtere Nierenfunktion.

Während der Nachbeobachtungszeit erlitten 104 Patienten den Endpunkt HF/ACM und 127 Patienten den Endpunkt AE/ACM. Höhere NT-proBNP-, LVMI-, LAVI- und E/e'-Werte und eine eingeschränkte systolische LV Funktion prädizierten in univariabler Analyse kardiovaskuläre Ereignisse. In multivariabler kategorieller Cox-Regressionsanalyse (bei auf echokardiographischen Parametern basierten Modellen: Adjustierung für klinische Variablen und für NT-proBNP; bei auf NT-proBNP basierendem Modell: Adjustierung für klinische Variablen und für die echokardiographisch bestimmte systolische LV Funktion) blieb NT-proBNP, nicht jedoch LVMI, LAVI und E/e' unabhängiger Prädiktor für beide Endpunkte. Patienten mit eingeschränkter systolischer LV Funktion hatten in multivariabler Analyse ein höheres Risiko für HF/ACM, nicht jedoch für AE/ACM.

### **Diskussion:**

Zusammenfassend lässt sich zum einen feststellen, dass CARE FOR HOME sowohl NT-proBNP als auch echokardiographische Parameter als starke univariable Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei CKD-Patienten bestätigt hat. Nachdem initial diskutiert wurde, ob aufgrund der Akkumulation bei Niereninsuffizienz NT-pro-BNP ein geeigneter Prognosemarker bei CKD darstellt (6,19,71), konnten bereits zuvor in noch größeren Studien mit mehr als 3400 CKD-Patienten eine starke und unabhängige Assoziation von NT-proBNP

mit kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt werden (8,43,45); allerdings erfolgte hierbei keine Adjustierung für echokardiographische Parameter. Umgekehrt konnten auch die echokardiographischen Parameter LVMI, LAVI, E/e' und die systolische LV Funktion schon in CKD-Kohorten mit bis zu 500 Teilnehmern als Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse etabliert werden (8,13,14,24,32,36,50,52,62,63,76), allerdings erfolgt hier zumeist keine Adjustierung für NT-proBNP.

Wir konnten über diese Studien hinausgehend erstmals aufzeigen, dass bei gemeinsamer Erfassung von Plasma-Biomarkern und echokardiographischen Messparametern in multivariater Analyse NT-proBNP signifikanter Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei CKD-Patienten blieb. Somit übertraf NT-proBNP als kardiovaskulärer Prognosemarker die echokardiographischen Parameter, von denen nach Adjustierung an NT-proBNP keiner in vollem Umfang mit den beiden Endpunkten assoziiert war.

Wir schlussfolgern daher, dass bei chronisch nierenkranken Menschen eine zeit- und ressourcenintensive echokardiographische Untersuchung zusätzlich zur NT-proBNP-Bestimmung in Hinblick auf die Prognoseabschätzung nicht notwendig ist; die Durchführung einer Echokardiographie sollte zur Detektion spezifischer kardialer Funktionsstörungen, nicht hingegen zur kardiovaskulären Risikoabschätzung erfolgen.

### **3.3 Vergleich zweier Gating-Strategien zur Analyse humaner Monozyten-Subpopulationen als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse**

Diese Arbeit wurde wie folgt publiziert:

Adam M. Zawada, Lisa H. Fell, Kathrin Untersteller, Sarah Seiler, Kyrill S. Rogacev, Danilo Fliser, Loems Ziegler-Heitbrock, Gunnar H. Heine (2015)

**Comparison of two different strategies for human monocyte subsets gating within the large-scale prospective CARE FOR HOME study.**

Cytometry A. 87:750-8

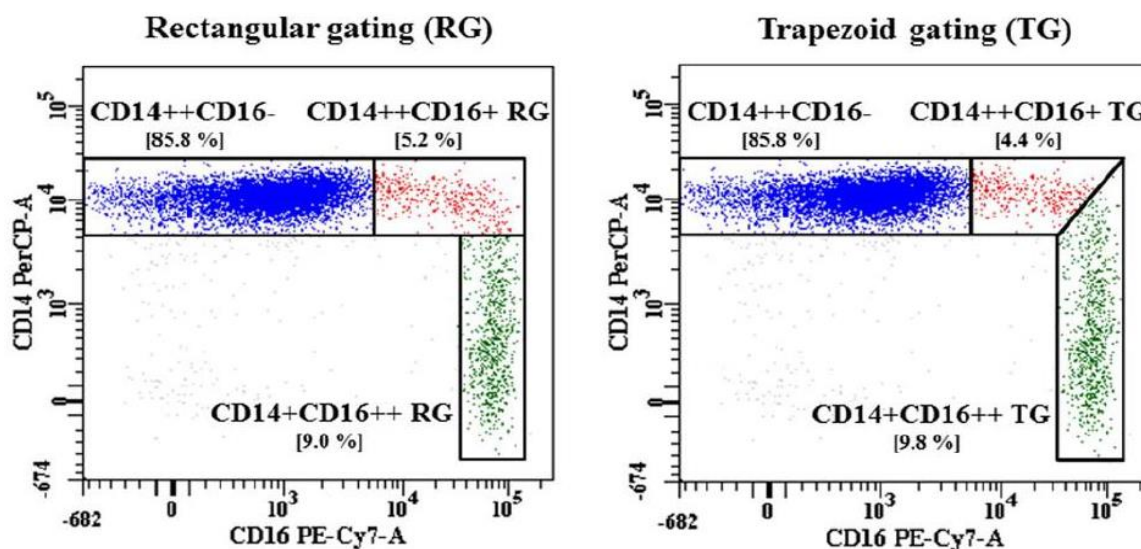
#### **Zusammenfassung:**

##### **Hintergrund:**

Monozyten sind heterogene Zellen, die sich durchflusszytometrisch anhand ihrer Oberflächenmarker CD14 und CD16 in drei Subpopulationen der klassischen (CD14<sup>++</sup>, CD16<sup>-</sup>), intermediären (CD14<sup>++</sup>, CD16<sup>+</sup>) und nicht-klassischen (CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>++</sup>) Monozyten einteilen lassen (74). Die intermediären Monozyten konnten dabei als proangiogenetische Zellen, als wichtige Bildungsorte reaktiver Sauerstoffspezies und proinflammatorischer Zytokine und als Zellen mit einer sehr hohen Kapazität für Antigen-Prozessierung und Antigen-Präsentation charakterisiert werden (55). In prospektiven Kohortenstudien wurden die intermediären Monozyten, im Gegensatz zu den klassischen und nicht-klassischen Monozyten, als unabhängige Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Patienten identifiziert (33,55).

Eine methodische Herausforderung in der Bestimmung der zirkulierenden Zellzahl bildet jedoch die Abgrenzung der intermediären von den nicht-klassischen Monozyten in der Durchflusszytometrie, weil die Abgrenzung (das Gating) der intermediären von den nicht-klassischen Monozyten mittels zweier Verfahren, der RG-Strategie und der TG-Strategie, erfolgen kann (Abbildung 1). Bis jetzt gibt es jedoch keine Daten, die diese beiden Gating-Strategien verglichen haben, weshalb wir bei Teilnehmern der CARE FOR HOME Studie nun die mittels beider Gatingstrategien bestimmten Zellzahlen einzelner Monozyten-Subpopulationen als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignissen evaluiert haben.

**Abbildung 1: Rechtwinklige Gating (RG)-Strategie und trapezförmige Gating (TG)-Strategie zur Abgrenzung von Monozyten-Subpopulationen.**



### Methodik:

Dafür haben wir bei 416 CARE FOR HOME Teilnehmern mit CKD G2 – G4 (eGFR 15 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eine Reanalyse der Monozyten-Subpopulationen mit Verwendung beider Gating-Strategien durchgeführt. Die Patienten wurden über im Mittel  $3,6 \pm 1,6$  Jahre hinsichtlich des Auftretens des primären kardiovaskulären Endpunkts (definiert als akuter Myokardinfarkt, chirurgische oder interventionelle koronare / zerebrovaskuläre / peripherarterielle Revaskularisationen, Apoplex, Amputation über dem Knöchel und / oder Tod jeglicher Genese) nachbeobachtet. Der Zusammenhang der einzelnen Monozyten-Subpopulationen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wurde mittels Korrelationsanalysen bestimmt. Die mittels RG- und TG-Strategie quantifizierten intermediären Monozyten wurden mit Receiver operating characteristics (ROC) Kurven als Prädiktoren des ereignisfreien 3-Jahres Überlebens verglichen; weiterhin wurden eine Reklassifikationsanalyse mit Bestimmung des Net reclassification improvements (NRI) bei Verwendung der TG-Strategie anstelle der RG-Strategie durchgeführt.

### Ergebnisse:

Bei 106 Patienten (26 %) trat der prädefinierte kardiovaskuläre Endpunkt auf, wobei diese Patienten höhere Zahlen an klassischen, nicht-klassischen und intermediären Monozyten sowie eine höhere Gesamtmonozytenzahl aufwiesen als Patienten mit ereignisfreiem Überleben.

Die Zahl der intermediären Monozyten korrelierte unabhängig von der Gating-Strategie signifikant mit höherem Alter, höherem CRP, niedrigem High density lipoprotein (HDL)-Cholesterin und einer niedrigen Nierenfunktion, aber auch mit einem niedrigen mittleren arteriellen Blutdruck.

In Kaplan-Meier Überlebensanalysen mit Stratifizierung der Patienten anhand der Monozyten(subpopulations)-Zellzahlen in Quartile hatten Patienten in höheren Quartilen von intermediären Monozyten bei beiden Gating-Strategien ein kürzeres ereignisfreies Überleben (bei RG und TG log-rank Test  $p < 0,001$ ). Hingegen waren höhere Quartile von nicht-klassischen Monozyten nur nach der TG- ( $p = 0,042$ ), nicht nach der RG-Strategie ( $p = 0,113$ ) mit dem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. In multivariater Cox-Regressionsanalyse blieb die Zahl der intermediären Monozyten sowohl nach RG- als auch nach TG-Strategie nach Adjustierung für verschiedene Risikofaktoren signifikanter Prädiktor für ein schlechteres Überleben (RG: HR = 1,013 [95 % CI: 1,006 – 1,020;  $p < 0,001$ ]; TG: HR = 1,015 [95 % CI: 1,006 – 1,024;  $p < 0,001$ ]), während die nicht-klassischen Monozyten-Zahl bei keiner der beiden Gating-Strategien mehr mit dem kardiovaskulären Endpunkt assoziiert war (RG: HR = 1,003 [95 % CI: 0,997 – 1,009;  $p = 0,289$ ]; TG: HR = 1,004 [95 % CI: 0,999 – 1,009;  $p = 0,157$ ]).

Beim Vergleich in der ROC-Kurven-Analyse zeigten die nach beiden Gating-Strategien bestimmten Zellzahlen der intermediären Monozyten nahezu identische Fläche-unter-der-Kurve- (AUC; area under the curve) Werte, und waren somit in ihrer Aussagekraft bezüglich eines kardiovaskulären Ereignisses gleichwertig (RG: AUC = 0,620 [0,548 – 0,693],  $p < 0,001$ ; TG: AUC = 0,625 [0,554 – 0,695],  $p < 0,001$ ). In der Reklassifikationsanalyse betrug der totale NRI bei Verwendung der TG-Strategie anstelle der RG-Strategie 3,9 %, was aufzeigt, dass kein relevanter prognostischer Benefit bei Verwendung der TG-Strategie besteht

### **Diskussion:**

Zusammenfassend konnten wir die intermediären Monozyten - unabhängig von der Gating-Strategie - als gute Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bestätigen.

Nach Entdeckung der Monozyten-Heterogenität im Jahr 1989 wurde im letzten Jahrzehnt eine wichtige Aufgabe einzelner Monozyten-Subpopulationen in der Pathogenese der kardiovaskulären Erkrankung postuliert. Insbesondere in den letzten neun Jahren konnte



gezeigt werden, dass Patienten mit hohen Zahlen an intermediären Monozyten ein erhöhtes Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen (33,55,56).

Dennoch werden bis heute die klinischen Daten durch das Fehlen eines standardisierten Messverfahrens der Monozyten-Subpopulationen beeinträchtigt, was zu verschiedenen Studienergebnissen in verschiedenen Arbeitsgruppen geführt haben könnte (9,56). Während die Abgrenzung der klassischen von den intermediären Monozyten durch eine Isotyp-Kontrolle relativ einfach erzielt werden kann, ist die Abgrenzung der intermediären von den nicht-klassischen Monozyten schwieriger. Im Vergleich der beiden dazu vorgeschlagenen RG- und TG-Strategien bei Patienten aus der CARE FOR HOME Studie sahen wir ähnliche Assoziationen der intermediären Monozytenzahl mit kardiovaskulären Risikofaktoren in der Querschnittsanalyse sowie mit kardiovaskulären Ereignissen in der longitudinalen Analyse.

Zum jetzigen Zeitpunkt schlagen wir die Anwendung der RG-Strategie vor, weil die TG-Strategie bezüglich der prognostischen Aussagekraft keine relevanten Vorteile erbrachte. Die meisten bisher durchgeführten Studien wendeten die RG-Strategie an, so dass die Beibehaltung dieser Methode eine bessere Vergleichbarkeit von neuen und älteren Studienergebnissen ermöglichte.

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Aufgrund der hohen kardiovaskulären Morbidität chronisch nierenkranker Menschen stellt die Prädiktion und Diagnostik von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine zentrale Herausforderung in der Nephrologie dar.

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit konnten wir zunächst aufzeigen, dass eine von der ADQI vorgeschlagene neue Klassifikation der Herzinsuffizienz zu einer Überdiagnose bereits in frühen CKD-Stadien (sowie auch bei Dialysepatienten) führen wird, so dass zwei von drei Teilnehmern der CARE FOR HOME Studie (sowie neun von zehn Dialysepatienten) aufgrund von echokardiographischen Veränderungen als herzinsuffizient klassifiziert werden. Unsere prospektiven Untersuchungen untermauern dabei die Ergebnisse von Hickson et al., welche die ADQI-Kriterien retrospektiv auf echokardiographische Befunde von 654 Dialysepatienten anwendeten und bei 87 % der Patienten eine Herzinsuffizienz nach ADQI diagnostizierten; diese Patienten unterschieden sich von Dialysepatienten, die die Herzinsuffizienz Kriterien nach ADQI nicht erfüllten, nicht in ihrer Gesamtmortalität (35). Ein spezifischerer Endpunkt wie kardiale Dekompensation oder kardiovaskuläre Mortalität wurde jedoch nicht untersucht. In unseren Analysen mit dem Endpunkt kardiale Dekompensation wiesen Patienten mit ADQI-Herzinsuffizienz zwar ein signifikant schlechteres ereignisfreies Überleben auf, doch ist wegen der inakzeptabel niedrigen Spezifität und des niedrigen positiven prädiktiven Wertes die prognostische Wertigkeit der ADQI-Klassifikation sehr beschränkt.

Weiterhin können bei dialysepflichtigen Patienten die echokardiographischen Parameter abhängig vom Zeitpunkt der letzten Dialyse stark variieren: Als Beispiel ist der LVMI anzuführen, der mit Hilfe des LV Diameters errechnet wird, welcher wiederum abhängig vom aktuellen Volumenstatus ist. Dementsprechend wäre messmethodisch bedingt vor Dialyse ein höherer LVMI zu erwarten als nach Dialyse (65). Zu empfehlen wäre laut Sicari et al. daher eine Echokardiographie in der Mitte eines Dialyseintervalls, wohingegen jedoch im klinischen Alltag die meisten Untersuchungen aus logistischen Gründen direkt vor oder nach einer Dialysebehandlung stattfinden. Daher sind in diesen Fällen verschiedene echokardiographische Parameter nur eingeschränkt zu verwerten (65).

Zusammengefasst erscheint daher der Sinn einer Einführung der ADQI-Klassifikation der Herzinsuffizienz in ihrer jetzigen Form eher fragwürdig. In weiteren prospektiven

Untersuchungen sollten unsere Analysen mit spezifischen kardialen Endpunkten zunächst an einer umschriebenen Kohorte Dialyse-Patienten, für die die Klassifikation ursprünglich konzipiert war, bestätigt werden. Dadurch könnten Anreize zu einer Modifikation der ADQI-Klassifikation gegeben werden, um so eine Überdiagnose der Herzinsuffizienz zu vermeiden und eine geeignetere Klassifikation zur sinnvollen Diagnostik der Herzinsuffizienz zu konzipieren.

Als nächsten Aspekt verglichen wir Plasma-Biomarker (NT-proBNP) und Echokardiographie zur kardiovaskulären Prognoseabschätzung bei CKD. Wir konnten die Überlegenheit von NT-proBNP über echokardiographische Parameter als Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse aufzeigen. Obwohl beide Methoden – Echokardiographie und Biomarker-Bestimmung – in univariabler Analyse kardiovaskuläre Ereignisse prädizierten, war nur NT-proBNP nach Anpassung an alle Störvariablen für beide kardialen Endpunkte gleichzeitig unabhängiger Prädiktor. Daher sprechen wir uns zum jetzigen Zeitpunkt gegen die routinemäßige Durchführung einer Echokardiographie bei CKD-Patienten zur kardiovaskulären Prognoseabschätzung aus. Weitere Studien sollten den prädiktiven Wert neuerer echokardiographischer Techniken, wie den Global longitudinal strain (GLS), der sich bereits sowohl bei CKD-Patienten als auch in der Allgemeinbevölkerung gegenüber anderen echokardiographischen Messmethoden der systolischen LV Funktion in der Vorhersage von Todesfällen überlegen gezeigt hat (40,66), analysieren und wiederum mit NT-proBNP vergleichen.

Jenseits der Prädiktion von kardiovaskulären Ereignissen bei stabilen Patienten weist der zusätzliche Einsatz von NT-proBNP in der Diagnostik akuter kardialer Dekompensationen als Alternative zur alleinigen Standarddiagnostik (inklusive Echokardiographie) auf einen interessanten gesundheitsökonomischen Aspekt hin. In der Allgemeinbevölkerung konnte bei Patienten, die sich mit Dyspnoe in einer Notaufnahmeambulanz vorstellen, bereits gezeigt werden, dass zusätzliche NT-proBNP-Messungen im Vergleich zum Standardvorgehen einen deutlichen Kostenvorteil erbrachten. So war die Krankenhausverweildauer in der NT-proBNP-Gruppe um zwei Tage niedriger, ohne dass dies in einer Untertherapie mit vitaler Gefährdung resultierte (59). Daher wurde ein breiterer Einsatz von NT-proBNP-Messungen bei Patienten, die sich mit akuter Dyspnoe präsentieren, postuliert (59). Zur Diagnosesicherung und zum Ausschluss einer akuten kardialen Dekompensation wurden dabei verschiedene Grenzwerte genutzt (Ausschluss:  $< 93$  pg/ml für Männer und  $< 144$  pg/ml für Frauen; Diagnose:  $> 1017$  pg/ml für Männer und Frauen); allerdings wurden

dialysepflichtige Patienten von der Studie ausgeschlossen und es erfolgten auch keine speziellen Auswertungen in Abhängigkeit von der Nierenfunktion, obgleich in Hinblick auf eine mögliche NT-proBNP-Akkumulation bei einer eingeschränkten Nierenfunktion die Validierung CKD-spezifischer Grenzwerte bedeutsam ist. Somit ist der Einsatz von NT-proBNP in der Diagnostik der akuten Herzinsuffizienz in der Nephrologie noch nicht ausreichend evaluiert, weswegen Studien spezifisch bei CKD-Patienten erforderlich sind.

Der Wert einer mit Hilfe von NT-proBNP gesteuerten Herzinsuffizienz-Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde bereits in verschiedenen kleineren Studien aufgezeigt (10,20,36,60,69) und sollte in der größeren, prospektiven GUIDE-IT-Studie (Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure) bezüglich Wirtschaftlichkeit, Sicherheit, und Überleben überprüft werden (27). Allerdings wurde die Studie im September 2016 vorzeitig beendet, da in vorläufigen Analysen zunächst kein Unterschied bezüglich der primären Endpunkte zwischen der NT-proBNP-Gruppe und der Standard-Gruppe zu sehen war; dennoch sind die endgültigen Analysen noch ausstehend und sollen im Jahr 2017 publiziert werden (1).

In einer Analyse von Patienten aus der PARADIGM-Studie (Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor] with ACEI [Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) konnte bereits gezeigt werden, dass eine signifikante Reduktion von NT-proBNP mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für kardiale Ereignisse assoziiert waren (75). Ursprünglich konzipiert zum Vergleich der Medikamente Sacubitril / Valsartan und Enalapril zeigte sich in der PARADIGM-Studie, dass besonders in der Sacubitril / Valsartan-Gruppe niedrigere NT-proBNP-Spiegel sowie weniger kardiale Ereignisse erreicht wurden (75). Da Sacubitril als Neprilysininhibitor den Abbau von BNP hemmt, resultiert ein iatrogen Anstieg des Plasma-BNP, welches unter Sacubitriltherapie somit nicht länger für Diagnostik und Prädiktion eingesetzt werden kann. Daher ist zu erwarten, dass innerhalb der Gruppe natriuretischer Peptide NT-proBNP, welches nicht durch Neprilysin verstoffwechselt wird, in Zukunft in der klinischen Kardiologie noch bedeutsamer wird (44).

Generell wäre es wünschenswert, auch bei chronisch nierenkranken Patienten eine NT-proBNP geleitete Herzinsuffizienz-Therapie zu etablieren, weswegen hier spezifische klinische nephrologisch-kardiologische Studien von Bedeutung sind.

Als letzten Aspekt wollten wir Monozyten-Subpopulationen als mögliche zukünftige Biomarker in der kardioresalen Medizin validieren. In einer methodischen Arbeit haben wir zwei Gating-Strategien zur Bestimmung der Anzahl intermediärer Monozyten analysiert und miteinander verglichen. Hierbei bestätigten wir zunächst, dass in Einklang mit Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe (33,55,56) zirkulierende Zellzahlen intermediärer Monozyten unabhängige Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse sind. Nachfolgend konnten wir zeigen, dass intermediäre Monozyten bei Verwendung der momentan dominierenden rechtwinkligen Gating-Strategie und einer von einzelnen Arbeitsgruppen präferierten trapezförmigen Gating-Strategie gleichermaßen atherosklerotische Ereignisse vorherzusagen vermögen. Dies lässt einerseits erkennen, dass intermediäre Monozyten stabile Biomarker sind, welche unabhängig von der Messmethodik prognostische Informationen liefern. Andererseits können wir für künftige Untersuchungen empfehlen, die rechtwinklige Gating-Strategie weiter zu verwenden, um eine gute Vergleichbarkeit zukünftiger Studien mit bereits publizierten Arbeiten, die zumeist die RG-Strategie verwendeten (33,55-57,70,73), untereinander zu gewährleisten.

Für die Zukunft sind intermediäre Monozyten als innovative Ziele für neue Strategien zur Prävention und Therapie von atherosklerotischen Erkrankungen anzusehen: So sind Monozyten nicht nur Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse, sondern spielen, ebenso wie einzelne Lymphozyten-subpopulationen – insbesondere T-Lymphozyten - eine wichtige Rolle in der Pathogenese und Progredienz der Atherosklerose (58). Für T-Lymphozyten wird bereits seit einigen Jahren der Nutzen einer immunmodulatorischen Therapie – unter anderem durch den Einsatz von Statinen – diskutiert und als eine potentielle Möglichkeit zur Beeinflussung der Pathogenese und Progredienz atherosklerotischer Gefäßerkrankungen angesehen (46,72).

Neben solchen erwünschten Nebeneffekten von originären kardiovaskulären Medikamenten überprüfen derzeit mehrere klinische Studien auch den Einsatz spezifischer immunsuppressiver Medikamente zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse (CANTOS [Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study] mit einem Interleukin-1 $\beta$ -Antagonisten (54) sowie CIRT [Cardiovascular Inflammation Reduction Trial] mit Methotrexat (26)). Eine immunmodulatorische Therapie könnte somit auch für spezifische Monozyten-Subpopulationen eine vielversprechende Option in der Behandlung der Atherosklerose darstellen, die das Auftreten und die Progredienz beeinflusst. Vor Einführung solcher innovativer Therapiestrategien in die klinische Medizin sind jedoch sicherlich in Zukunft weitere experimentelle Untersuchungen erforderlich, die mögliche therapeutische Optionen zunächst *in vitro* und tierexperimentell erforschen.

Nachdem diese vorgelegte Dissertationsarbeit und zahlreiche andere epidemiologische Arbeiten dazu beitragen, eine bestmögliche kardiovaskuläre Prädiktion und Diagnostik bei CKD-Patienten zu ermöglichen, müssen nun innovativere Therapiestrategien für kardiovaskuläre Erkrankungen für diese Patienten definiert werden. Anschließend muss nach Findung solcher neuer Therapieoptionen überprüft werden, ob die von uns untersuchten Biomarker – wie NT-proBNP – eine zuverlässige Diskrimination derjenigen Patienten erlaubt, die von diesen Interventionen profitieren; sollten auch Patienten einen Nutzen von neuen Therapieoptionen haben, die auf der Basis von Biomarkermessungen nicht zur Hochrisikopopulation gehören, so wäre der Einsatz eines solchen Biomarkers entbehrlich.

Erschwert wird diese Entwicklung neuer Therapiestrategien weiterhin dadurch, dass viele kardiovaskuläre Interventionen nicht bei Patienten mit fortgeschrittener Einschränkung der Nierenfunktion untersucht werden. Vor dem Hintergrund der hohen kardiovaskulären Ereignisrate in unserer CARE FOR HOME Studie erscheint daher eine obligatorische Rekrutierung von Patienten mit fortgeschrittener CKD in kardiologische Interventionsstudien erstrebenswert.

## 5. Literaturverzeichnis

1. <https://dcri.org/dcri-announces-halt-guide-trial/>, aufgerufen am 19.06.2017.
2. (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-266.
3. (2005) K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45:S1-153.
4. Ancuta P, Rao R, Moses A, Mehle A, Shaw SK, Luscinskas FW, Gabuzda D (2003) Fractalkine preferentially mediates arrest and migration of CD16+ monocytes. *J Exp Med* 197:1701-7.
5. Astor BC, Yi S, Hiremath L, Corbin T, Pogue V, Wilkening B, Peterson G, Lewis J, Lash JP, Van Lente F, Gassman J, Wang X, Bakris G, Appel LJ, Contreras G (2008) N-terminal prohormone brain natriuretic peptide as a predictor of cardiovascular disease and mortality in blacks with hypertensive kidney disease: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK). *Circulation* 117:1685-92.
6. Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr. (2008) The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. *Am J Cardiol* 101:43-8.
7. Bailie GR, Uhlig K, Levey AS (2005) Clinical practice guidelines in nephrology: evaluation, classification, and stratification of chronic kidney disease. *Pharmacotherapy* 25:491-502.
8. Bansal N, Hyre Anderson A, Yang W, Christenson RH, deFilippi CR, Deo R, Dries DL, Go AS, He J, Kusek JW, Lash JP, Raj D, Rosas S, Wolf M, Zhang X, Shlipak MG, Feldman HI (2015) High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol* 26:946-56.
9. Berg KE, Ljungcrantz I, Andersson L, Bryngelsson C, Hedblad B, Fredrikson GN, Nilsson J, Bjorkbacka H (2012) Elevated CD14++CD16- monocytes predict cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Genet* 5:122-31.
10. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, Pacher R (2010) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient

- management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 55:645-53.
11. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AH, Schiller NB, Whooley MA (2007) N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *Jama* 297:169-76.
  12. Chawla LS, Herzog CA, Costanzo MR, Tumlin J, Kellum JA, McCullough PA, Ronco C (2014) Proposal for a functional classification system of heart failure in patients with end-stage renal disease: proceedings of the acute dialysis quality initiative (ADQI) XI workgroup. *J Am Coll Cardiol* 63:1246-52.
  13. Chen SC, Chang JM, Liu WC, Huang JC, Tsai JC, Lin MY, Su HM, Hwang SJ, Chen HC (2012) Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 27:1064-70.
  14. Chen SC, Chang JM, Tsai YC, Huang JC, Chen LI, Su HM, Hwang SJ, Chen HC (2013) Ratio of transmitral E-wave velocity to early diastole mitral annulus velocity with cardiovascular and renal outcomes in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 123:52-60.
  15. Choi EY, Bahrami H, Wu CO, Greenland P, Cushman M, Daniels LB, Almeida AL, Yoneyama K, Opdahl A, Jain A, Criqui MH, Siscovick D, Darwin C, Maisel A, Bluemke DA, Lima JA (2012) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, left ventricular mass, and incident heart failure: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Heart Fail* 5:727-34.
  16. Clerico A (2002) Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: are they merely markers of cardiac disease? *Clin Chem Lab Med* 40:752-60.
  17. Craven J, Littlefield C, Rodin G, Murray M (1991) The Endstage Renal Disease Severity Index (ESRD-SI). *Psychol Med* 21:237-43.
  18. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V (2004) C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 350:1387-97.
  19. Daniels LB, Laughlin GA, Clopton P, Maisel AS, Barrett-Connor E (2008) Minimally elevated cardiac troponin T and elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide



- predict mortality in older adults: results from the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 52:450-9.
20. Davarzani N, Sanders-van Wijk S, Karel J, Maeder MT, Leibundgut G, Gutmann M, Pfisterer ME, Rickenbacher P, Peeters R, Brunner-la Rocca HP (2017) N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Chronic Heart Failure Reduces Repeated Hospitalizations-Results From TIME-CHF. *J Card Fail* 23:382-389.
  21. de Lemos JA, McGuire DK, Khera A, Das SR, Murphy SA, Omland T, Drazner MH (2009) Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Am Heart J* 157:746-53.e2.
  22. DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, Chen H, Christenson R (2005) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 46:35-44.
  23. Dubin RF, Deo R, Bansal N, Anderson AH, Yang P, Go AS, Keane M, Townsend R, Porter A, Budoff M, Malik S, He J, Rahman M, Wright J, Cappola T, Kallem R, Roy J, Sha D, Shlipak MG (2017) Associations of Conventional Echocardiographic Measures with Incident Heart Failure and Mortality: The Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 12:60-68.
  24. Eckardt KU, Scherhag A, Macdougall IC, Tsakiris D, Clyne N, Locatelli F, Zaug MF, Burger HU, Drueke TB (2009) Left ventricular geometry predicts cardiovascular outcomes associated with anemia correction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 20:2651-60.
  25. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M, Zamorano J, Nihoyannopoulos P (2008) European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr* 9:438-48.
  26. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, Paynter N, Macfadyen J, Zaharris E, Gupta M, Clearfield M, Libby P, Hasan AA, Glynn RJ, Ridker PM (2013) Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J* 166:199-207.e15.
  27. Felker GM, Ahmad T, Anstrom KJ, Adams KF, Cooper LS, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Leifer ES, Mark DB, Desvigne-Nickens P, Paynter G, Pina IL, Whellan DJ, O'Connor CM (2014) Rationale and design of the GUIDE-IT study: Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2:457-65.

28. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP (2013) Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 382:339-52.
29. Goode KM, Clark AL, Cleland JG (2008) Ruling out heart failure in primary-care: the cost-benefit of pre-screening using NT-proBNP and QRS width. *Int J Cardiol* 130:426-37.
30. Grage-Griebenow E, Zawatzky R, Kahlert H, Brade L, Flad H, Ernst M (2001) Identification of a novel dendritic cell-like subset of CD64(+) / CD16(+) blood monocytes. *Eur J Immunol* 31:48-56.
31. Grams ME, Chow EK, Segev DL, Coresh J (2013) Lifetime incidence of CKD stages 3-5 in the United States. *Am J Kidney Dis* 62:245-52.
32. Hee L, Nguyen T, Whatmough M, Descallar J, Chen J, Kapila S, French JK, Thomas L (2014) Left atrial volume and adverse cardiovascular outcomes in unselected patients with and without CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:1369-76.
33. Heine GH, Ulrich C, Seibert E, Seiler S, Marell J, Reichart B, Krause M, Schlitt A, Kohler H, Girndt M (2008) CD14(++)CD16+ monocytes but not total monocyte numbers predict cardiovascular events in dialysis patients. *Kidney Int* 73:622-9.
34. Hess R, Klakow-Franck R (Bearb.) (2014) Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ), Stand Januar 2014. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.
35. Hickson LJ, Negrotto SM, Onuigbo M, Scott CG, Rule AD, Norby SM, Albright RC, Casey ET, Dillon JJ, Pellikka PA, Pislaru SV, Best PJ, Villarraga HR, Lin G, Williams AW, Nkomo VT (2016) Echocardiography Criteria for Structural Heart Disease in Patients With End-Stage Renal Disease Initiating Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 67:1173-82.
36. Januzzi JL, Jr., Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, Kim HN, Baggish AL, Weiner RB, Chen-Tournoux A, Marshall JE, Moore SA, Carlson WD, Lewis GD, Shin J, Sullivan D, Parks K, Wang TJ, Gregory SA, Uthamalingam S, Semigran MJ (2011) Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 58:1881-9.
37. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW (2013) Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 382:260-72.

38. Khan IH, Catto GR, Edward N, Fleming LW, Henderson IS, MacLeod AM (1993) Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet* 341:415-8.
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013) KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 3:1-150.
40. Krishnasamy R, Isbel NM, Hawley CM, Pascoe EM, Burrage M, Leano R, Haluska BA, Marwick TH, Stanton T (2015) Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) Is a Superior Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality When Compared to Ejection Fraction in Advanced Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 10:e0127044.
41. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ (2005) Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18:1440-63.
42. Mair J (2002) Role of cardiac natriuretic peptide testing in heart failure. *Clin Chem* 48:977-8.
43. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Astor BC, Hoogeveen RC, Solomon SD, Ballantyne CM, Woodward M, Coresh J (2014) Cardiac and kidney markers for cardiovascular prediction in individuals with chronic kidney disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:1770-7.
44. McKie PM, Burnett JC, Jr. (2016) NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 68:2437-2439.
45. McMurray JJ, Uno H, Jarolim P, Desai AS, de Zeeuw D, Eckardt KU, Ivanovich P, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, Parfrey P, Parving HH, Toto RM, Solomon SD, Pfeffer MA (2011) Predictors of fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia: an analysis of the Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp (darbepoetin-alfa) Therapy (TREAT). *Am Heart J* 162:748-755.e3.

46. Milioti N, Bermudez-Fajardo A, Penichet ML, Oviedo-Orta E (2008) Antigen-induced immunomodulation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Dev Immunol* 2008:723539.
47. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, Chen J, He J (2015) A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int* 88:950-7.
48. Mishra RK, Li Y, Ricardo AC, Yang W, Keane M, Cuevas M, Christenson R, deFilippi C, Chen J, He J, Kallem RR, Raj DS, Schelling JR, Wright J, Go AS, Shlipak MG (2013) Association of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with left ventricular structure and function in chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort [CRIC]). *Am J Cardiol* 111:432-8.
49. Natriuretic Peptides Studies Collaboration, Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, Butterworth AS, Chowdhury R, Spackman SA, Pennells L, Gao P, Burgess S, Freitag DF, Sweeting M, Wood AM, Cook NR, Judd S, Trompet S, Nambi V, Olsen MH, Everett BM, Kee F, Arnlov J, Salomaa V, Levy D, Kauhanen J, Laukkanen JA, Kavousi M, Ninomiya T, Casas JP, Daniels LB, Lind L, Kistorp CN, Rosenberg J, Mueller T, Rubattu S, Panagiotakos DB, Franco OH, de Lemos JA, Luchner A, Kizer JR, Kiechl S, Salonen JT, Goya Wannamethee S, de Boer RA, Nordestgaard BG, Andersson J, Jorgensen T, Melander O, Ballantyne Ch M, DeFilippi C, Ridker PM, Cushman M, Rosamond WD, Thompson SG, Gudnason V, Sattar N, Danesh J, Di Angelantonio E (2016) Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:840-9.
50. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M, Pieracci L, Marre S, Cassottana P, Luca S, Vettoretti S, Borrelli S, Conte G, Minutolo R (2016) Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:271-9.
51. Passlick B, Flieger D, Ziegler-Heitbrock HW (1989) Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood. *Blood* 74:2527-34.
52. Patel RK, Jardine AG, Mark PB, Cunningham AF, Steedman T, Powell JR, McQuarrie EP, Stevens KK, Dargie HJ, Jardine AG (2010) Association of left atrial volume with mortality among ESRD patients with left ventricular hypertrophy referred for kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 55:1088-96.

53. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C (2007) Prognostic value of the New York Heart Association classification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 22:1377-82.
54. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P (2011) Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 162:597-605.
55. Rogacev KS, Seiler S, Zawada AM, Reichart B, Herath E, Roth D, Ulrich C, Fliser D, Heine GH (2011) CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. *Eur Heart J* 32:84-92.
56. Rogacev KS, Cremers B, Zawada AM, Seiler S, Binder N, Ege P, Grosse-Dunker G, Heisel I, Hornof F, Jeken J, Rebling NM, Ulrich C, Scheller B, Bohm M, Fliser D, Heine GH (2012) CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 60:1512-20.
57. Rogacev KS, Zawada AM, Emrich I, Seiler S, Bohm M, Fliser D, Woollard KJ, Heine GH (2014) Lower Apo A-I and lower HDL-C levels are associated with higher intermediate CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocyte counts that predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:2120-7.
58. Ross R (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-26.
59. Rutten JH, Steyerberg EW, Boomsma F, van Saase JL, Deckers JW, Hoogsteden HC, Lindemans J, van den Meiracker AH (2008) N-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in the emergency department: beneficial effects on hospitalization, costs, and outcome. *Am Heart J* 156:71-7.
60. Sanders-van Wijk S, Maeder MT, Nietlispach F, Rickli H, Estlinbaum W, Erne P, Rickenbacher P, Peter M, Pfisterer MP, Brunner-La Rocca HP (2014) Long-term results of intensified, N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided treatment in elderly patients with heart failure: five-year follow-up from TIME-CHF. *Circ Heart Fail* 7:131-9.
61. Scheven L, de Jong PE, Hillege HL, Lambers Heerspink HJ, van Pelt LJ, Kootstra JE, Bakker SJ, Gansevoort RT (2012) High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate. *Eur Heart J* 33:2272-81.

62. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, Collinson PO, Brecker SJ (2006) Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and predicts mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr* 19:266-73.
63. Shizuku J, Yamashita T, Ohba T, Kabaya T, Nitta K (2012) Left atrial volume is an independent predictor of all-cause mortality in chronic hemodialysis patients. *Intern Med* 51:1479-85.
64. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, Bleyer A, Newman A, Siscovick D, Psaty B (2005) Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *Jama* 293:1737-45.
65. Sicari R, Gargani L, Wiecek A, Covic A, Goldsmith D, Suleymanlar G, Parati G, Ortiz A, Massy Z, Martinez-Castelao A, Lindholm B, Heine GH, Fliser D, Mallamaci F, London G, Zoccali C (2013) The use of echocardiography in observational clinical trials: the EURECA-m registry. *Nephrol Dial Transplant* 28:19-23.
66. Stanton T, Leano R, Marwick TH (2009) Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2:356-64.
67. Stewart GA, Foster J, Cowan M, Rooney E, McDonagh T, Dargie HJ, Rodger RS, Jardine AG (1999) Echocardiography overestimates left ventricular mass in hemodialysis patients relative to magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 56:2248-53.
68. The Criteria Committee of the New York Heart Association (1964) *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis*. 6th ed. Little Brown, Boston, Mass.
69. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM (2000) Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 355:1126-30.
70. Urra X, Villamor N, Amaro S, Gomez-Choco M, Obach V, Oleaga L, Planas AM, Chamorro A (2009) Monocyte subtypes predict clinical course and prognosis in human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 29:994-1002.
71. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, Lamb EJ (2005) B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 46:610-20.

72. Wilensky RL, Hamamdžić D (2007) The molecular basis of vulnerable plaque: potential therapeutic role for immunomodulation. *Curr Opin Cardiol* 22:545-51.
73. Zawada AM, Rogacev KS, Schirmer SH, Sester M, Böhm M, Fliser D, Heine GH (2012) Monocyte heterogeneity in human cardiovascular disease. *Immunobiology* 217:1273-84.
74. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, Leenen PJ, Liu YJ, MacPherson G, Randolph GJ, Scherberich J, Schmitz J, Shortman K, Sozzani S, Strobl H, Zembala M, Austyn JM, Lutz MB (2010) Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 116:e74-80.
75. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, Swedberg K, Desai AS, Gong J, Shi VC, Solomon SD (2016) Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 68:2425-2436.
76. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS (2004) Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15:1029-37.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
ADQI	Acute Dialysis Quailty Initiative
AE / ACM	Atherosclerotic events / all-cause mortality; atherosklerotisches Ereignis / Tod jeglicher Genese
ASE	American Society of Echocardiography
AUC	Area under the curve; Fläche unter der Kurve
BNP	Brain natriuretic peptide
CANTOS	Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study
CARE FOR HOME	Cardiovascular and renal outcome in CKD 2-4 patients - The fourth Homburg evaluation
CD	Cluster of differentiation
CI	Confidence interval; Konfidenzintervall
CIRT	Cardiovascular Inflammation Reduction Trial
CKD	Chronic kidney disease; chronische Nierenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
eGFR	Estimated glomerular filtration rate; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
F	Frauen
GLS	Global longitudinal strain
GUIDE-IT	Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure
HDL	High density lipoprotein



HF / ACM	Heart failure / all-cause mortality; kadiale Dekompensation / Tod jeglicher Genese
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartile range
LA	Linksatrial
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LV	Linksventrikulär
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
M	Männer
NT-proBNP	Amino-terminal pro brain natriuretic peptide
NRI	Net reclassification improvement
NYHA	New York Heart Association
p	P-Wert
PARADIGM	Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor] with ACEI [Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial
proBNP	Pro brain natriuretic peptide
RG	Rechtwinkliges Gating
ROC	Receiver operating characteristics
RV	Rechtsventrikulär
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion; systolische Bewegung des Trikuspidalringes
TG	Trapezförmiges Gating

## 7. Publikationen

Untersteller K, Seiler-Mußler S, Mallamaci F, Fliser D, London GM, Zoccali C, Heine GH (2017) Validation of echocardiographic criteria for the clinical diagnosis of heart failure in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. (Epub ahead of print) doi: 10.1093/ndt/gfx197.

Untersteller K, Girerd N, Duarte K, Rogacev KS, Seiler-Mussler S, Fliser D, Rossignol P, Heine GH (2016) NT-proBNP and echocardiographic parameters for prediction of cardiovascular outcomes in patients with CKD stages G2-G4. *Clin J Am Soc Nephrol*. 11:1978-1988.

Zawada AM, Fell LH, Untersteller K, Seiler S, Rogacev KS, Fliser D, Ziegler-Heitbrock L, Heine GH (2015) Comparison of two different strategies for human monocyte subsets gating within the large-scale prospective CARE FOR HOME study. *Cytometry A*. 87:750-8.

## **8. Kongressbeiträge und Stipendien**

### **8.1 Freie Vorträge**

Untersteller K, Girerd N, Duarte K, Rogacev KS, Seiler-Mussler S, Fliser D, Rossignol P, Heine GH (2015) NT-proBNP vs. echokardiographische Marker als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit CKD G 2 – 4. 121. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V., Mannheim.

Untersteller K, Girerd N, Duarte K, Rogacev KS, Seiler-Mussler S, Fliser D, Rossignol P, Heine GH (2013) Echokardiographische Marker und NT-pro-BNP als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei CKD? 43. Jahrestagung des Arbeitskreises Klinischer Lipidstoffwechsel, Maikammer.

### **8.2 Posterpräsentationen als Erstautor**

Untersteller K, Girerd N, Duarte K, Rogacev KS, Seiler-Mussler S, Fliser D, Rossignol P, Heine GH (2017) NT-proBNP and echocardiographic parameters for prediction of cardiovascular outcomes in patients with CKD stages G2–G4. 61. Jahreskongress der Saarländisch-Pfälzischen Internisten Gesellschaft e.V., Neustadt an der Weinstraße (ausgezeichnet mit dem Posterpreis der Saarländisch-Pfälzischen Internisten Gesellschaft).

Untersteller K, Seiler-Mußler S, Mallamaci F, Fliser D, London GM, Zoccali C, Heine GH (2017) Validation of echocardiographic criteria for the clinical diagnosis of heart failure in chronic kidney disease. 61. Jahreskongress der Saarländisch-Pfälzischen Internisten Gesellschaft e.V., Neustadt an der Weinstraße.

Untersteller K, Girerd N, Duarte K, Rogacev KS, Seiler-Mussler S, Fliser D, Rossignol P, Heine GH (2016) Sind NT-proBNP und echokardiographische Parameter komplementäre oder redundante Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen? Kongress für Nephrologie – 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin.

Untersteller K, Seiler-Mußler S, Mallamaci F, Fliser D, London GM, Zoccali C, Heine GH (2015) The Recent ADQI Proposal for a Functional Classification System of Heart Failure in Patients with End-Stage Renal Disease Will Substantially Overdiagnose Cardiac Disease Among Chronic Kidney Disease Patients. American Society of Nephrology Kidney Week, San Diego.

Untersteller K, Seiler-Mußler S, Mallamaci F, Fliser D, London GM, Zoccali C, Heine GH (2015) Durch den „Vorschlag zum funktionellen Klassifikationssystem der chronischen Herzinsuffizienz bei terminaler chronischer Nierenerkrankung“ der ADQI werden Herzerkrankungen deutlich überdiagnostiziert werden. 59. Jahreskongress der Saarländisch-Pfälzischen Internisten Gesellschaft e.V., Neustadt an der Weinstraße.

Untersteller K, Girerd N, Duarte K, Rogacev KS, Seiler-Mussler S, Fliser D, Rossignol P, Heine GH (2014) NT-proBNP versus echocardiographic markers as predictors of cardiovascular events in CKD G2 – G4 patients. 52. ERA-EDTA Congress, Amsterdam.

Untersteller K, Seiler-Mußler S, Mallamaci F, Fliser D, London GM, Zoccali C, Heine GH (2014) Der ADQI „Vorschlag zum funktionellen Klassifikationssystem der chronischen Herzinsuffizienz bei terminaler chronischer Nierenerkrankung“ wird Herzerkrankungen deutlich überdiagnostizieren. Kongress für Nephrologie – 6. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin (ausgezeichnet mit dem Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie).

Untersteller K, Girerd N, Duarte K, Rogacev KS, Seiler-Mussler S, Fliser D, Rossignol P, Heine GH (2014) Vergleich von echokardiographischen und laborchemischen Parametern als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei CKD. 120. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V., Mannheim.

Untersteller K, Girerd N, Duarte K, Rogacev KS, Seiler-Mussler S, Fliser D, Rossignol P, Heine GH (2014) Hat die Bestimmung von echokardiographischen Prädiktoren bzw. von NT-proBNP einen additiven Vorhersagewert in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen bei chronisch nierenkranken Patienten? 58. Jahreskongress der Saarländisch-Pfälzischen Internisten Gesellschaft e.V., Neustadt an der Weinstraße.

### **8.3 Promotions- und Reisestipendien**

- 2017 Promotionsstipendium des Verbandes Deutsche Nierenzentren
- 2017 Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin zum 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V., Mannheim
- 2016 Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zum Kongress für Nephrologie – 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin
- 2015 Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zum Kongress für Nephrologie – 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin
- 2014 Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zum Kongress für Nephrologie – 6. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin
- 2014 Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin zum 120. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V., Mannheim

## 9. Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. Danilo Fliser für die Möglichkeit, in der Klinik für Innere Medizin IV meine Promotionsarbeit verfassen zu dürfen.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Marie Blinn bedanken, die mir bezüglich Ultraschall und auch in vielen anderen Dingen immer mit Rat und Tat zur Seite stand, bei Frau Anette Offenhäuser, die wirklich ein wahres Organisationstalent ist, sowie bei Frau Martina Wagner und dem gesamten nephrologischen Ambulanzteam.

Danke auch an alle Patienten, die sich bereit erklärt haben, bei dieser Studie mitzuwirken.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe, den „Kleinen“ (all meinen Mitdoktoranden) sowie den „Großen“ (Frau PD Dr. Sarah Seiler-Mußler, Herrn Dr. Adam Zawada und Frau Dr. Insa Emrich), die ebenfalls immer ein offenes Ohr für alle Fragen hatten und mit denen Arbeit oft genug zu Spaß wurde.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Gunnar Heine, ohne den diese Promotionsarbeit nicht möglich gewesen wäre. Durch sein unermüdliches Engagement und seinen Elan konnte er mich immer wieder aufs Neue für die Innere Medizin und die klinische Nephrologie begeistern und leistete damit einen unermesslichen Beitrag zu dieser Arbeit sowie zu den Publikationen. Es gab keine Frage, die zu viel war und kein Problem, das wir nicht gemeinsam lösen konnten. Auch die Möglichkeit, die Ergebnisse dieser Arbeit auf zahlreichen nationalen und internationalen Kongressen vorstellen zu dürfen, war wirklich besonders. Einen besseren Doktorvater hätte ich mir nicht wünschen können, vielen Dank!

Als nächstes möchte ich meiner Familie danken – besonders meiner Mama, meinem Papa, sowie Christel und Tommy –, die mich während meines gesamten Studiums (und natürlich bereits vorher) unterstützt haben, sowie immer und in jeder Lebenslage für mich da waren. Und zuletzt danke ich Christian, der all meine Stimmungen (die guten und die schlechten), die mich doch ab und an bei der Entstehung dieser Arbeit erfassten, aushielt, und der es immer wieder geschafft hat, mich aufzubauen und zu motivieren. Danke für deine Geduld und deine Liebe. Auch ohne euch alle wäre diese Promotionsarbeit nicht möglich gewesen.

## **10. Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist nicht Teil der elektronischen Version.

## **11. Anhang: Publikationen**

Die im Anhang aufgeführten Originalpublikationen sind aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht Teil der elektronischen Version.



## **Contribution of co-authors – Beitrag der Mitautoren**

Kathrin Untersteller; Sarah Seiler-Mußler; Francesca Mallamaci; Danilo Fliser; Gérard M. London; Carmine Zoccali; Gunnar H. Heine (2017)

### **Validation of echocardiographic criteria for the clinical diagnosis of heart failure in chronic kidney disease.**

Nephrol Dial Transplant. (Epub ahead of print) doi: 10.1093/ndt/gfx197.

All authors made substantial contributions to the intellectual content of the paper. In detail, the CARE FOR HOME study was initiated by Gunnar H. Heine. Patients were recruited by Kathrin Untersteller and Sarah Seiler-Mußler. Kathrin Untersteller, Sarah Seiler-Mußler, Francesca Mallamaci, Danilo Fliser, Gérard M. London, Carmine Zoccali and Gunnar H. Heine contributed to data analysis and interpretation. The paper was drafted by Kathrin Untersteller, Gunnar H. Heine and Carmine Zoccali, and critically revised by Sarah Seiler-Mußler, Francesca Mallamaci, Danilo Fliser, Gérard M. London and Carmine Zoccali. All authors approved the final manuscript.

## **Contribution of co-authors – Beitrag der Mitautoren**

Kathrin Untersteller, Nicolas Girerd, Kevin Duarte, Kyrill S. Rogacev, Sarah Seiler-Mußler, Danilo Fliser, Patrick Rossignol, and Gunnar H. Heine (2016)

### **NT-proBNP and Echocardiographic Parameters for Prediction of Cardiovascular Outcomes in Patients with CKD Stages G2–G4.**

Clin J Am Soc Nephrol. 11:1978-1988

All authors made substantial contributions to the intellectual content of the paper. In detail, Gunnar H. Heine initiated the CARE FOR HOME study; Kathrin Untersteller, Nicolas Girerd, Kevin Duarte and Patrick Rossignol contributed to data acquisition, analysis, and interpretation. The paper was drafted by Kathrin Untersteller, Nicolas Girerd, Kyrill S. Rogacev and Gunnar H. Heine, and critically revised by Sarah Seiler-Mußler, Kevin Duarte, Patrick Rossignol and Danilo Fliser. Statistical analysis was done by Kathrin Untersteller, Nicolas Girerd, Kevin Duarte and Gunnar H. Heine. Danilo Fliser supervised the study conception and acquisition and analysis of data. All authors approved the final version of the manuscript.

## **Contribution of co-authors – Beitrag der Mitautoren**

Adam M. Zawada, Lisa H. Fell, Kathrin Untersteller, Sarah Seiler-Mußler, Kyrill S. Rogacev, Danilo Fliser, Loems Ziegler-Heitbrock, Gunnar H. Heine (2015)

**Comparison of two different strategies for human monocyte subsets gating within large-scale prospective CARE FOR HOME study.**

Cytometry A. 87:750-8

All authors made substantial contributions to the intellectual content of the paper. In detail, this CARE FOR HOME sub-study was drafted and planned by Adam Zawada, Lisa Fell, Danilo Fliser, Loems Ziegler-Heitbrock and Gunnar Heine. Patients were recruited by Sarah Seiler-Mußler, Kyrill Rogacev, and Kathrin Untersteller. Lisa Fell and Kathrin Untersteller analyzed the FACS data, Adam Zawada, Lisa Fell and Gunnar Heine contributed to statistical data analysis and interpretation, in collaboration with Danilo Fliser and Loems Ziegler-Heitbrock. The manuscript was drafted by Adam Zawada, Lisa Fell and Gunnar Heine. All authors read, critically revised and approved the final manuscript.