

Aus den Kliniken für
Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. D. Fliser
und
Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. M. Böhm
Universitätsklinikum des Saarlandes

Prognostische Aussagekraft des echokardiografischen Diagnosealgorithmus aus den Empfehlungen der American Society of Echocardiography und European Association of Cardiovascular Imaging zur Diagnostik der diastolischen Dysfunktion bei chronischer Nierenerkrankung

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

Vorgelegt von Hannah Kaiser

geboren am 23.04.1994 in Freiburg im Breisgau

Tag des Kolloquiums: 08. Mai. 2025

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Insa Emrich

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Arno Bücken

Zusammenfassung

Hintergrund

Chronisch nierenkranke Patienten sind häufig gleichzeitig von einer Herzinsuffizienz betroffen. Während die Diagnostik einer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Pumpfunktion („HF_rEF“, „HF_{mr}EF“) durch die echokardiografische Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) einfach ist, gestaltet sich die Diagnostik einer diastolischen Dysfunktion („HF_pEF“) schwieriger. 2016 wurde durch die American Society of Echocardiography (ASE) und European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) ein Diagnosealgorithmus zur Bestimmung ebendieser diastolischen Dysfunktion entwickelt. Hierzu müssen vier echokardiografische Parameter ermittelt und auf einen einfachen Algorithmus angewandt werden (E/e'-Verhältnis [> 14], septale oder laterale e'-Geschwindigkeit [septal: < 7 cm/s, lateral: < 10 cm/s], transtrikuspidale Insuffizienzjet-Geschwindigkeit [$> 2,8$ m/s] und der linksatriale Volumenindex [> 34 ml/m²]). Bei drei oder mehr pathologisch veränderten Messparametern kann eine diastolische Dysfunktion gesichert diagnostiziert werden. Sind weniger als zwei echokardiografische Parameter pathologisch, ist eine diastolische Dysfunktion ausgeschlossen. Bei genau zwei pathologischen Parametern ist die Diagnose unklar. Inwieweit dieser Diagnosealgorithmus auch auf Patienten mit chronischer Nierenerkrankung übertragen werden kann, ist bisher unklar. In der prospektiven „CARE FOR HOME“-Studie sollten daher dieser Algorithmus zur Diagnostik der diastolischen Dysfunktion und seine prognostische Aussagekraft bei chronisch Nierenkranken überprüft werden.

Methodik

Seit 2008 wurden 575 chronisch nierenkranke Teilnehmer der KDIGO-GFR-Stadien G2 bis G4 in die prospektive „CARE FOR HOME“-Studie eingeschlossen und jährlich nachverfolgt. Von 445 dieser Teilnehmer konnten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses echokardiografische Daten erhoben und der Algorithmus zur Diagnose der diastolischen Dysfunktion angewandt werden. Dem Algorithmus entsprechend wurden die Teilnehmer in die Gruppen „diastolische Dysfunktion“, „unklar/indefinit“ und „keine diastolische Dysfunktion“ eingeteilt und dessen prognostische Aussagekraft im Hinblick auf die Endpunkte „kardiovaskuläre Ereignisse“,

„Hospitalisierung aufgrund einer akuten kardialen Dekompensation“ und „Tod jedweder Genese“ überprüft.

Ergebnisse

Von den 445 Teilnehmern wiesen 44 Teilnehmer eine eingeschränkte systolische Ejektionsfraktion auf. 401 hatten eine erhaltene systolische Pumpfunktion. Wandte man die ASE/EACVI-Kriterien auf diese an, wurden 31 in die Gruppe „diastolische Dysfunktion“ klassifiziert (≥ 3 Punkte), 265 in die Gruppe „keine diastolische Dysfunktion“ (< 2 Punkte) und 105 in die Gruppe „unklar/indeterminate“ (2 Punkte). In den univariaten Kaplan-Meier-Analyse zeigten sich signifikant mehr Ereignisse bei den Gruppen „systolische Dysfunktion“ und „diastolische Dysfunktion“ verglichen mit den Patienten der Gruppen „unklar/indeterminate“ oder „keine diastolische Dysfunktion“. In den multivariaten Cox-Regressionsanalysen besteht eine signifikante Hazard-Ratio in allen vordefinierten Endpunkten für die echokardiografisch eingeteilten Gruppen. Diese bleibt auch bis zur Adjustierung nach Alter und Geschlecht weitestgehend bestehen.

Diskussion

Die Anwendung des Diagnosealgorithmus und konsekutive Gruppeneinteilung chronisch nierenkranker Patienten in „diastolische Dysfunktion“, „unklar/indeterminate“ und „keine diastolische Dysfunktion“ ist prognostisch signifikant bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse, Hospitalisation aufgrund einer akuten kardialen Dekompensation und Tod jedweder Genese.

Summary

Background

Patients with chronic kidney disease are often simultaneously affected by heart failure. While the diagnosis of heart failure with impaired systolic function ("HF_rEF", "HF_mrEF") is simple by echocardiographic determination of the left ventricular ejection fraction, the diagnosis of diastolic dysfunction ("HF_pEF") is more difficult. In 2016, the American Society of Echocardiography (ASE) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) developed a diagnostic algorithm to determine this diastolic dysfunction. For this purpose, four echocardiographic parameters must be determined and applied to a simple algorithm (E/e' ratio (> 14), septal or lateral e' velocity (sept < 7 cm/s, lat < 10 cm/s), transtricuspid jet velocity (> 2.8 m/s) and the left atrial volume index (> 34 ml/m²)). If there are three or more pathologically altered measurement parameters, diastolic dysfunction can be diagnosed with certainty. If fewer than two echocardiographic parameters are pathological, diastolic dysfunction can be ruled out. If there are exactly two pathological parameters, the diagnosis is unclear. The extent to which this diagnostic algorithm can also be applied to patients with chronic kidney disease is still unclear. The aim of the prospective CARE FOR HOME study was therefore to test this algorithm for the diagnosis of diastolic dysfunction and its prognostic significance in patients with chronic kidney disease.

Methodology

Since 2008, 575 participants with chronic kidney disease KDIGO GFR stages G2 to G4 have been included in the prospective CARE FOR HOME study and followed up annually. Echocardiographic data was collected from 445 of these participants at the time of study inclusion and the algorithm for the diagnosis of diastolic dysfunction was applied. According to the algorithm, the participants were divided into the groups "diastolic dysfunction", "unclear/indeterminate" and "no diastolic dysfunction" and its prognostic significance was checked with regard to the endpoints "cardiovascular events", "hospitalization due to acute cardiac decompensation" and "death of any cause".

Results

Of the 445 participants, 44 had reduced systolic ejection fraction. 401 had preserved systolic function. When the ASE / EACVI criteria were applied to these, 31 were classified in the "diastolic dysfunction" group (≥ 3 points), 265 in the "no diastolic dysfunction" group (< 2 points) and 105 in the "unclear/indeterminate" group (2 points). In the univariate Kaplan-Meier analysis, significantly more events occurred in the groups "systolic dysfunction" and "diastolic dysfunction" compared to the patients in the groups "unclear/indeterminate" or "no diastolic dysfunction". In the multivariate Cox regression analyses, there is a significant hazard ratio in all predefined endpoints for the groups classified by echocardiography. This remains largely unchanged even after adjustment for age and gender.

Discussion

The application of the diagnostic algorithm and consecutive grouping of chronic kidney disease patients into "diastolic dysfunction", "unclear/indeterminate" and "no diastolic dysfunction" is prognostically significant with regard to cardiovascular events, hospitalization due to acute cardiac decompensation and death of any etiology.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
Summary.....	V
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Die chronische Nierenerkrankung und kardiovaskuläre Ereignisse.....	1
1.2 Herzinsuffizienz – Nomenklatur und Einteilung	2
1.3 Diagnostik der Herzinsuffizienz	3
1.4 Echokardiografische Empfehlungen von ASE und EACVI 2016 zur Diagnostik der HFpEF	3
2 Material und Methoden	6
2.1 „CARE FOR HOME“-Studie.....	6
2.1.1 Einschlusskriterien	7
2.1.2 Ausschlusskriterien	8
2.1.3 Studienablauf.....	9
2.1.4 Untersuchungsablauf	9
2.2 Leitlinien der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging.....	15
2.3 Endpunkte	18
2.4 Statistik.....	19
3 Ergebnisse.....	20
3.1 Baselinecharakteristika.....	20
3.2 Korrelationsanalysen	25
3.3 Echokardiografische Untersuchungsergebnisse	32
3.4 Überlebensanalysen.....	36
3.4.1 Kaplan-Meier-Analysen.....	36

3.4.2	Cox-Regressions-Analysen.....	43
4	Diskussion.....	47
4.1	Zusammenfassung der Erkenntnisse	47
4.2	Die Herzinsuffizienz als wichtige Komorbidität der CKD.....	48
4.2.1	CKD und HF _r EF	48
4.2.2	CKD und HF _p EF	48
4.2.3	Herausforderungen der Diagnostik der Herzinsuffizienz bei CKD	50
4.3	Zusammenfassung und Ausblick.....	63
4.4	Limitationen	65
	Literaturverzeichnis	67
	Abbildungsverzeichnis	80
	Tabellenverzeichnis	81
	Danksagung.....	82
	Lebenslauf	83

Abkürzungsverzeichnis

ACE	„angiotensin converting enzyme“
ADQI	„Acute Dialysis Quality Initiative“ (Eigenname)
AHA	„American Heart Association“ (Eigenname)
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
ASE	„American Society of Echocardiography“ (Eigenname)
BMI	„Body-Mass-Index“
BSA	„body surface area“, Körperoberfläche
CKD	„chronic kidney disease“, chronische Nierenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CVE	„cardiovascular events“, kardiovaskuläre Erkrankung/Ereignisse
E	transmitrale Einstromgeschwindigkeit
e'	laterale/septale Wandbewegungen des Mitralklappenannulus
EACVI	„European Association of Cardiovascular Imaging“ (Eigenname)
EF	Ejektionsfraktion
(e)GFR	„(estimated) glomerular filtration rate“, (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	„European Society of Cardiology“ (Eigenname)
ESRD	„end-stage renal disease“, terminale Nierenerkrankung
FS	„fractional shortening“, Verkürzungsfraktion

HFmrEF	„Heart Failure with mildly reduced EF“, Herzinsuffizienz mit geringgradig reduzierter EF
HFpEF	„Heart Failure with preserved EF“, Herzinsuffizienz mit erhaltener EF
HFrEF	„Heart Failure with reduced EF“, Herzinsuffizienz mit reduzierter EF
HR	Hazard-Ratio
IVS-ED/-S	intraventrikuläre Septumdicke enddiastolisch/endsystolisch
K/DOQI	„Kidney/Dialysis Outcomes Quality Initiative“ (Eigenname)
KDIGO	„Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (Eigenname)
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	linkes Atrium
LAD	„left atrial diameter“, linksatrialer Durchmesser
LAP	„left atrial pressure“, linksatrialer Druck
LAV(I)	„left ventricular volume (index)“, linksatriales/-r Volumen(index)
LV	linker Ventrikel
LVD-ED/-S	„left ventricular diameter – enddiastolic/systolic“, linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch/endsystolisch
LVEDP	„left ventricular pressure, enddiastolic“, linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie

LVM(I)	linksventrikuläre/-r Masse/Massenindex
LVPW-ED/-S	„left ventricular posterior wall thickness“, linksventrikuläre Dicke der Hinterwand enddiastolisch/endsystolisch
MDRD	„Modification of Diet in Renal Disease“
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	„New York Heart Association“ (Eigenname)
p	Signifikanzniveau
PA	Pulmonalarterie
PCWP	„pulmonary capillary wedge pressure“, pulmonalkapillärer Verschlussdruck
r	Korrelationskoeffizient
SGLT	„sodium dependent glucose co-transporter“, Natrium-abhängiger Glucose-Cotransporter
TR	„tricuspid regurgitation“, transtrikuspidaler Insuffizienzjet
TTE	transthorakale Echokardiografie

1 Einleitung

1.1 Die chronische Nierenerkrankung und kardiovaskuläre Ereignisse

Die chronische Nierenerkrankung (CKD; „chronic kidney disease“) ist weltweit eine der führenden Krankheiten in der klinischen Medizin [1]. Nach K/DOQI („Dialysis Outcomes Quality Initiative“) / KDIGO („Kidney Disease: Improving Global Outcomes“) ist die CKD definiert als eine über mindestens drei Monate bestehende Schädigung der Niere und/oder eine Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR; „estimated glomerular filtration rate“) auf unter $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [2]. Als eine chronische Schädigung der Niere sind u. a. eine Proteinurie ($> 300 \text{ mg/g}$), eine Albuminurie (Männer: $> 17 \text{ mg/g}$, Frauen: $> 25 \text{ mg/g}$), eine persistierende glomeruläre Hämaturie, ein erhöhtes Cystatin C im Plasma ($> 1,05 \text{ mg/l}$), eine bioptisch gesicherte Nephropathie oder Tubulopathie sowie ein erhöhtes Plasmakreatinin (Männer: $> 1,2 \text{ mg/dl}$, Frauen: $> 0,9 \text{ mg/dl}$) definiert [2].

Durch eine stetig steigende Prävalenz der CKD sind die Therapie und Diagnostik der mit der chronischen Erkrankung verbundenen Komorbiditäten aus dem medizinischen Alltag nicht mehr wegzudenken [3]. Gemäß letzter Analysen sind 13,4 % der Weltbevölkerung von einer CKD betroffen [4], [5]. Patienten, die an einer CKD leiden, gehören zu einer kardialen und kardiovaskulären Risikogruppe [6]. Epidemiologische Daten zeigen, dass mehr als die Hälfte aller Todesfälle bei CKD-Patienten kardialen bzw. kardiovaskulären Ursprungs sind [6], [7]. Mit sinkender eGFR ($< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) steigt das Risiko für das Auftreten von kardialen und kardiovaskulären Ereignissen (CVE) stark an [6]. Auf ihre Lebenszeit gesehen, überwiegt das Risiko einer chronisch nierenkranken Person, eine kardiale oder kardiovaskuläre Begleiterkrankung zu entwickeln, das Risiko, ein Nierenersatzverfahren zu benötigen [8]–[10], [6]. Gemäß Tonelli *et al.* gehört die Herzinsuffizienz zusammen mit der arteriellen Hypertonie, dem Diabetes mellitus, dem Vorhofflimmern und der chronischen Lungenerkrankung zu den fünf häufigsten Komorbiditäten der CKD [11]. Die Inzidenz der Erstdiagnose Herzinsuffizienz bei CKD-Patienten lag in epidemiologischen Studien bei 17–21 % [12]. In der „Renal Risk in Derby“(RRID)-Studie von Fraser *et al.* lag die Prävalenz einer Herzinsuffizienz bei CKD-Patienten des KDIGO-Stadiums G3 bei 3,5 % [13]. Demgegenüber leidet sogar über die Hälfte der

Patienten mit Herzinsuffizienz an einer Einschränkung der Nierenfunktion [12], [14], [15], [16].

Pathophysiologischer Hintergrund zur Entstehung einer Herzinsuffizienz bei CKD sind sowohl eine erhöhte Nachlast als auch eine Volumenüberlastung des kardiovaskulären Systems („venöse Kongestion“) [17]. CKD-Patienten neigen zur arteriellen Hypertonie und zunehmender Rigidität der Gefäße, resultierend in einer erhöhten Nachlast sowie in einer allgemeinen Volumenüberlastung bei nachlassender Diuresefähigkeit [18], [19]. Diese Faktoren führen u. a. zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels (LV). Eine rezente Studie weist auf eine Prävalenz von 61 % der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) bei CKD-Patienten hin [20].

Die LVH ist epidemiologisch nicht nur mit der Erhöhung der Gesamtmortalität und einem steigenden Risiko für CVE, sondern auch mit einem Voranschreiten der CKD bis zur terminalen Nierenerkrankung (ESRD; „end-stage renal disease“) assoziiert [20], [21].

Erkrankt ein Patient sowohl an einer Nierenfunktionseinschränkung als auch an einer kardialen Funktionseinschränkung, bedeutet dies eine massive Verschlechterung seiner Prognose [12], [22].

1.2 Herzinsuffizienz – Nomenklatur und Einteilung

Die Nomenklatur und Einteilung der Herzinsuffizienz haben sich in den vergangenen Jahren mehrfach verändert. Zuletzt wurden die Guidelines 2021 durch die European Society of Cardiology (ESC) überarbeitet [23]:

- HFrEF = „Heart Failure with reduced Ejection Fraction“, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
- HFmrEF = „Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction“, Herzinsuffizienz mit geringgradig reduzierter Ejektionsfraktion
- HFpEF = „Heart Failure with preserved Ejection Fraction“, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Eine erhaltene Ejektionsfraktion (EF) ist als eine prozentuale LVEF (linksventrikuläre EF) von ≥ 50 % definiert [24]. Bei einer LVEF von ≤ 40 % spricht man von einer

HFrEF [24]. Bei einem Patienten mit einer HFmrEF liegt die LVEF zwischen 41 und 49 % [24].

1.3 Diagnostik der Herzinsuffizienz

Die Kardinalsymptome der Herzinsuffizienz sind Dyspnoe, periphere Ödeme und Fatigue [23]. Hiervon ausgehend wird weitere Diagnostik empfohlen, allem voran eine laborchemische Untersuchung mittels herzspezifischer Parameter wie des natriuretischen Peptids Typ B (NT-proBNP; „N-terminal pro brain natriuretic peptide“) [24]. Dieses hormonelle Abfallprodukt wird durch Druck- und Volumenbelastung aus den Kardiomyozyten freigesetzt und spiegelt somit eine Myokardschädigung wider [25]. Ist der Referenzwert von ≥ 125 pg/ml im Blut nicht überschritten, ist eine Herzinsuffizienz unwahrscheinlich [25]. Wird der Referenzwert überschritten, gehören weiterführende bildgebende Verfahren zum Standard der Herzinsuffizienzdiagnostik [24]. Die transthorakale Echokardiografie (TTE) ist dabei das Mittel der Wahl zur Beurteilung der Herzfunktion [24]. Mit einer Echokardiografie wird u. a. die LVEF ermittelt, anhand deren die Einteilung in HFrEF, HFmrEF oder HFpEF erfolgen kann [24]. Ist die LVEF normwertig und liegen dennoch klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz vor, müssen weitere echokardiografische Parameter berücksichtigt werden, um eine diastolische Dysfunktion des Herzens auszuschließen [24]. Während eine HFrEF und eine HFmrEF effizient durch die Bestimmung der LVEF diagnostiziert werden können, ist eine echokardiografische Diagnostik einer HFpEF komplexer [26].

1.4 Echokardiografische Empfehlungen von ASE und EACVI 2016 zur Diagnostik der HFpEF

Frühere Methoden der Diagnostik einer HFpEF beinhalteten neben der Anwesenheit von klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz und einer erhaltenen LVEF (> 50 %) u. a. die invasive Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP; „pulmonary capillary wedge pressure“) (> 12 mmHg) oder des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) (> 16 mmHg) [27]. Wollte man auf invasive Diagnostik verzichten, wurde auf Gewebedoppler ($E/e' > 14$) zusammen mit der laborchemischen Analyse von NT-proBNP (> 220 ng/l) zurückgegriffen [27]. War dies

noch immer nicht konklusiv, wurde echokardiografisch der linksatriale Volumenindex (LAVI), E/A (siehe Tabelle 14) oder der linksventrikuläre Massenindex (LVMI) bestimmt [27]. Alles in allem war dieses Prozedere invasiv und/oder nicht standardisiert.

Die 2016 von der American Society of Echocardiography (ASE) und European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) veröffentlichten Guidelines verwenden vier echokardiografische Parameter, um die echokardiografische Diagnostik der linksventrikulären diastolischen Funktionsstörung des Herzens zu vereinfachen [26]. Beträgt die LVEF $> 50\%$, kann anhand des einfachen Algorithmus die Einteilung in drei Gruppen erfolgen [26]. Die empfohlenen Messwerte und ihre Referenzwerte sind wie folgt definiert [26]:

- durchschnittliches E/e'-Verhältnis > 14 (E = transmitrale Einstromgeschwindigkeit; e' = Wandbewegung des Mitralklappenannulus);
- septale e'-Geschwindigkeit < 7 cm/s oder laterale e'-Geschwindigkeit < 10 cm/s (e' = Wandbewegung des Mitralklappenannulus);
- transtrikuspidale Insuffizienzjet-Geschwindigkeit (TR-Jet) $> 2,8$ m/s;
- LAVI > 34 ml/m².

Sind mindestens drei der Messparameter pathologisch, wird der Patient der Gruppe „diastolische Dysfunktion“ zugeordnet und die Diagnose ist somit gesichert [26]. Ist maximal einer der Parameter pathologisch, kann eine diastolische Dysfunktion ausgeschlossen werden („keine diastolische Dysfunktion“) [26]. Bei genau zwei pathologischen Messwerten ist eine rein echokardiografische Aussage bezüglich der diastolischen Funktion des Herzens nicht sicher möglich („unklar/indeterminate“) [26] und eine weiterführende invasive Diagnostik ist indiziert [26].

Im Jahr 2018 lag bei 59,8 % der Patienten mit Herzinsuffizienz, die in die ESC Heart Failure Long-Term Registry eingeschlossen wurden, eine HFrEF vor, bei 16 % eine HFpEF und bei 24,2 % eine HFmrEF [14]. Patienten, die an einer HFrEF erkrankten, waren im Vergleich zu HFpEF-Patienten durchschnittlich vier Jahre jünger und häufiger männlich [14]. Nach diesen Registerdaten lag bei fast 20 % aller Patienten mit einer LVEF $> 50\%$ eine CKD vor [14]. Die CKD verschlechterte das Outcome herzinsuffizienter Patienten, unabhängig von der LVEF [14]. Die Ein-Jahres-Mortalität jedweder Ursache für Patienten mit HFpEF und CKD lag bei einer Odds-Ratio von

1,981 (95 %-Konfidenzinterfall [KI] 1,251–3,136) gegenüber Patienten ohne CKD [14].

Bisher ist nicht bekannt, inwieweit die 2016 veröffentlichten Referenzwerte zur Einteilung der diastolischen Dysfunktion eine Prognoseabschätzung im Hinblick auf kardiale Dekompensation, kardiovaskuläre Ereignisse sowie Tod jedweder Genese bei chronischer Nierenerkrankung erlauben.

Im Rahmen der vorgelegten Arbeit wurde überprüft, (1.) ob die Einteilung der Teilnehmer der „CARE FOR HOME“-Kohorte in die Gruppen „diastolische Dysfunktion“, „unklar/indeterminate“ und „keine diastolische Dysfunktion“ zu einer Überdiagnostik der HFpEF bei CKD führt und (2.) inwieweit sie im Hinblick auf die Endpunkte „kardiale Dekompensation“, „kardiovaskuläre Ereignisse“, „Tod jedweder Genese“, „kardiale Dekompensation und Tod jedweder Genese“ sowie „kardiovaskuläre Ereignisse und Tod jedweder Genese“ eine Prognoseabschätzung ermöglicht.

2 Material und Methoden

2.1 „CARE FOR HOME“-Studie

Alle Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigt wurden, sind Teilnehmer der prospektiven Kohortenstudie CARE FOR HOME („Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2-4 Patients – The Fourth Homburg Evaluation“) der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg.

Ziel dieser Beobachtungsstudie ist es, kardiovaskuläre Risikofaktoren von chronisch Nierenkranken zu detektieren, um Aussagen über deren renale und kardiovaskuläre Prognoseabschätzung gewinnen zu können.

Im Verlauf der Studie dienten die gesammelten Daten als Grundlage für mehrere wissenschaftliche Publikationen und Dissertationen [28]–[41].

Die „CARE FOR HOME“-Studie wurde im Jahr 2008 initiiert und rekrutierte bis April 2018 575 CKD-Patienten der KDIGO-GFR-Stadien G2 bis G4, was einer eGFR von 15–89 ml/min/1,73 m² nach der MDRD-Formel („Modification of Diet in Renal Disease“) entspricht.

Die Teilnehmer wurden ab Einschluss jeweils einmal jährlich nachverfolgt.

Das den Untersuchungen zugrunde gelegte Protokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Nummer 08/10) genehmigt und alle Teilnehmer der Studie erklärten sich vorab schriftlich mit der Teilnahme an der Studie und der jährlichen Nachverfolgung einverstanden. Die Kriterien der Studie entsprechen den ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen nach der Deklaration von Helsinki [42].

Teilnehmer, die innerhalb der Nachverfolgung dialysepflichtig geworden sind, wurden einmal jährlich telefonisch kontaktiert. Dabei wurde eine ausführliche Anamnese erhoben sowie jeweils das Dialyseprotokoll angefordert.

Patienten, die wegen eines Wohnortwechsels oder aus gesundheitlichen Gründen nicht persönlich zum Kontrolltermin erscheinen konnten, wurden ebenfalls telefonisch oder postalisch kontaktiert, um einen standardisierten Fragebogen zu erheben. Zudem wurden die behandelnden Hausärzte in Form von aktuellen Arztbriefen und Befunden um Auskunft gebeten.

Anlässlich dieser Doktorarbeit wurden die Teilnehmer durch die Doktorandin im Zeitraum von Anfang August 2017 bis Ende August 2018 betreut. Dies beinhaltete die telefonische Kontaktaufnahme mit allen Studienteilnehmern, das Einholen externer Arztberichte und Sterbeurkunden sowie die Durchführung der jährlichen klinischen Verlaufsuntersuchungen, welche nachfolgend ausführlicher erörtert werden. Von den 575 in die „CARE FOR HOME“-Studie eingeschlossenen Teilnehmern waren zum Untersuchungszeitraum 2017/2018 41 Teilnehmer dialysepflichtig geworden, 221 waren verstorben und acht Teilnehmer kategorisierten wir nach wiederholter fehlgeschlagener Kontaktaufnahme als „lost to follow-up“.

2.1.1 Einschlusskriterien

Die CKD wird nach K/DOQI / KDIGO als eine mindestens drei Monate persistierende Schädigung der Niere und/oder eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate auf unter 60 ml/min/1,73 m² definiert [2].

Die Abschätzung der eGFR erfolgte anhand der kreatininbasierten MDRD-Formel unter Berücksichtigung des Geschlechts, des Alters und der Ethnizität des Patienten.

MDRD-Formel:

$$\mathbf{eGFR = 186 \times (Scr^{-1,154} \times Alter^{-0,203} \times 0,742W \times 1,210B)}$$

eGFR in ml/min/1,73 m²

Scr = Serumkreatinin in mg/dl

Alter in Jahren

W = falls weibliches Geschlecht

B = falls schwarze Hautfarbe

Voraussetzung für die Teilnahme an der „CARE FOR HOME“-Studie war, dass sich die Teilnehmer im Stadium der CKD G2 bis G4 nach K/DOQI / KDIGO befanden.

Tabelle 1: Stadieneinteilung CKD nach KDIGO

Stadium	eGFR (ml/min/1,73 m²)
G1	> 90
G2	60–89
G3a	45–59
G3b	30–44
G4	15–29
G5	< 15

Neben einer Reduktion der eGFR auf 60–90 ml/min/1,73 m² ist nach der herrschenden Definition auch eine chronische Schädigung der Niere als Diagnosekriterium für das CKD-KDIGO-Stadium G2 erforderlich. Dementsprechend wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die eine eGFR von 60–90 ml/min/1,73 m² und zudem beispielsweise eine Proteinurie von größer als 300 mg/g Urin aufwiesen. Als weitere Zeichen einer chronischen Nierenschädigung wurde eine Albuminurie bei Männern von größer als 17 mg/g oder bei Frauen größer als 25 mg/g definiert. Auch eine persistierende glomeruläre Hämaturie, ein erhöhtes Cystatin C im Plasma von größer als 1,05 mg/l oder ein Plasmakreatinin-Wert von größer 1,2 mg/dl bei Männern oder größer als 0,9 mg/dl bei Frauen galten als sichere Zeichen einer chronischen Nierenschädigung sowie eine bioptisch oder bildmorphologisch gesicherte Nephropathie oder Tubulopathie.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden zu Beginn der Studie folgende Charakteristika bestimmt:

- das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung des CKD-KDIGO-Stadiums G1 oder G5 (entsprechend einer eGFR von > 90 ml/min/1,73 m² oder < 15 ml/min/1,73 m²);
- das Auftreten eines akuten Nierenversagens (definiert als ein Kreatininanstieg um mehr als 50 % innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn);
- eine aktive hämatoonkologische Systemerkrankung;
- die Einnahme von systemisch immunsuppressiven Medikamenten;
- das Vorliegen einer HIV-Infektion (Humanes Immundefizienz-Virus);
- eine klinisch apparente, fieberhafte und/oder antibiotikapflichtige Infektion oder eine asymptomatische CRP-Erhöhung (C-reaktives Protein) von > 50 mg/l.

2.1.3 Studienablauf

Vor dem jährlichen ambulanten Nachbeobachtungstermin wurden die Studienteilnehmer telefonisch über den bevorstehenden Termin informiert und gebeten, nüchtern zur laborchemischen Untersuchung zu erscheinen.

Am Tag der Nachverfolgung wurde zunächst eine Urinprobe gewonnen, anschließend wurden die anthropometrischen Daten ermittelt und ein Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet.

Nach der Überprüfung der aktuellen Medikation und ihrer Dosierung wurde anhand eines Fragebogens ein Interview durchgeführt, um kardiovaskuläre Risikofaktoren und aufgetretene CVE im zurückliegenden Jahr zu erfassen. Nach zehnminütigem Sitzen wurde anschließend der Blutdruck gemessen und eine Blutprobe entnommen.

Die Daten wurden streng standardisiert nach dem Studienprotokoll erhoben.

2.1.4 Untersuchungsablauf

2.1.4.1 Blut- und Urindiagnostik

Die Teilnehmer der Studie sollten zum Zeitpunkt der Probenentnahme nüchtern sein. Als nüchtern galt ein Teilnehmer, der mindestens acht Stunden vor der Blutentnahme nichts gegessen und nur klare Flüssigkeiten zu sich genommen hatte.

Die Blutentnahme erfolgte nach einer zehnmütigen Ruhephase am sitzenden Patienten.

Es wurden 54 ml venöses Blut zur Diagnostik entnommen und im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes untersucht.

Aus den entnommenen Proben wurden folgende Parameter ermittelt:

Tabelle 2: Probenentnahmen und Parameter

Probe	Parameter
Urin	Status, Sediment, Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat, Albumin, Mikroglobulin, Eiweiß, Transferrin, Immunglobulin G, Kreatinin
EDTA-Blut (Ethyldiamintetraacetat)	Differenzialblutbild: Granulozyten (neutrophile, basophile, eosinophile), Lymphozyten, Monozyten
Plasma (Lithium-Heparin)	Kreatinin, Kalium, Kalzium, Phosphat, Natrium, Harnstoff, Glucose, ASAT, Lipoproteindiagnostik (Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride), Eiweiß, Albumin, Eisen, CRP, Ferritin, Troponin T
Serum	Apo A, Apo B, Insulin, Parathormon, NT-proBNP, 25-Hydroxy-Vitamin D3

2.1.4.2 Anthropometrische Daten

Zu Beginn der Untersuchung wurden Körpergröße und Körpergewicht des Studienteilnehmers bestimmt sowie dokumentiert. Zur Messung des Gewichts durften die Probanden Hose und Hemd anbehalten, die restliche Kleidung musste abgelegt werden.

Mit der gemessenen Körpergröße und dem Körpergewicht wurde der aktuelle Body-Mass-Index (BMI) anhand folgender Formel errechnet:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Der Taillen- und Hüftumfang in Expiration und Inspiration sowie der Umfang des Oberarmes wurden mittels eines geeichten Maßbandes gemessen. Aus den sich ergebenden Werten wurde mithilfe folgender Formel der Hüft-Taille-Quotient errechnet:

$$\text{Hüft-Taille-Quotient} = \text{Hüftumfang (cm)} / \text{Taillenumfang (cm)}$$

2.1.4.3 12-Kanal-EKG

Zur Ableitung des EKGs wurden am liegenden Studienteilnehmer zur leitliniengerechten 12-Kanal-EKG-Ableitung vier Klebeelektroden an Armen und Beinen zur Erfassung der Extremitätenableitung sowie sechs Elektroden zur Messung der Brustwandableitung angebracht. Anschließend wurde der Proband gebeten, normal weiterzuatmen und ruhig liegen zu bleiben, bis die Messung abgeschlossen war. Die Messdauer des Ruhe-EKGs betrug zehn Sekunden. Die Beurteilung des EKGs erfolgte anschließend zusammen mit dem behandelnden Ambulanzarzt.

2.1.4.4 Fragebogen und Definition besonderer Patientencharakteristika

Anhand eines standardisierten Fragebogens wurden Risikofaktoren, studienrelevante Ereignisse und das Allgemeinbefinden des Patienten ermittelt.

Als aktiver Raucher galten Probanden, welche innerhalb der letzten 28 Tage vor dem Untersuchungstermin mindestens eine Zigarette geraucht hatten. Bei diesen Teilnehmern wurden die genaue Dauer und Intensität des aktiven Nikotinkonsums erfragt und die Pack-Years (PY = Zigarettenpackungen pro Tag × Anzahl Raucherjahre) errechnet. Hatte der Teilnehmer aufgehört zu rauchen, wurde zusätzlich das Datum erfragt, an dem er seine letzte Zigarette geraucht hatte. Auch in diesem Fall wurden die entsprechenden Pack-Years ermittelt.

Der Alkoholkonsum des Probanden wurde in Gläsern pro Woche quantifiziert und in Spirituosen, Rotwein, Weißwein und Bier unterschieden. Als „ein Glas“ gelten hierbei 45 ml einer Spirituose, 120 ml Wein oder 350 ml Bier.

Als Teilnehmer mit einer positiven Familienanamnese wurden diejenigen definiert, deren Verwandte ersten Grades (Geschwister, Eltern) vor ihrem 65. Geburtstag einen Myokardinfarkt oder einen ischämischen Insult erlitten haben.

War bei einem Teilnehmer bereits ein Diabetes mellitus vordiagnostiziert und/oder bestand bereits eine antidiabetische Medikation, wurde er in der Studie als Diabetiker angesehen. Anderenfalls wurden Diabetiker durch einen Nüchternblutzucker von > 126 mg/dl und/oder einen Spontanblutzucker von > 200 mg/dl definiert.

Die körperliche Aktivität des Teilnehmers wurde in Tagen pro Woche erfasst, an denen sich der Teilnehmer in einem Maße sportlich betätigt hat, dass er dabei ins Schwitzen kam. Zusätzlich wurde die Anzahl der täglich vor dem Fernseher oder auf dem Sofa in Ruhe verbrachten Stunden erfragt.

Weiter wurden stattgehabte CVE erfasst, welche folgendermaßen definiert wurden:

- stattgehabter Myokardinfarkt;
- koronararterielle Interventionen (PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie)/Bypass/Stent);
- symptomatischer Apoplex mit mindestens 24 Stunden anhaltender Klinik;
- zerebrovaskuläre Revaskularisationen (Carotis-Thrombendarteriektomie oder -Stenting);
- peripher-arterielle Revaskularisationen (PTA (perkutane transluminale Angioplastie)/Bypass/Stent);
- nicht traumatische Amputation proximal des Fußgelenkes.

2.1.4.5 Blutdruckmessung

Die Messung des Blutdrucks erfolgte, nachdem der Patient mindestens für zehn Minuten gesessen hatte. Hierzu wurde das GE DINAMAP CARESCRAPE V100 (Soma Tech, Bloomfield, USA) mit automatisierter Messfunktion verwendet. Zuerst erfolgte eine einmalige Messung an jeweils beiden Oberarmen. Danach wurde die

Messmanschette an den Oberarm mit dem höheren Blutdruck angelegt und mithilfe einer Intervallfunktion eine Messung pro Minute über eine Mindestdauer von zehn Minuten durchgeführt. Während dieser Messung verließ der Untersucher den Raum, um etwaige Störfaktoren während des Messvorganges zu minimieren. Die Probanden wurden vorab dazu angehalten, in der Zwischenzeit ruhig sitzen zu bleiben und nicht zu sprechen. Alle gemessenen Blutdruckwerte wurden tabellarisch dokumentiert.

2.1.4.6 Echokardiografische Untersuchung

Für alle sonografischen Untersuchungen wurde das Gerät Sequoia C512 (Thousand Oaks, Kalifornien, USA) mit drei Vz Schallkopf verwendet.

Die echokardiografischen und sonografischen Untersuchungen wurden ohne Ausnahme von demselben Untersucher durchgeführt, um untersucherbezogenen Messabweichungen vorzubeugen.

Die Intima-Media-Dicke wurde entsprechend den Leitlinien des Mannheimer Carotid Intima-Media Thickness Consensus 2004–2006 [43] am auf dem Rücken liegenden Teilnehmer, mit 45° überstreckten und zur Gegenseite gedrehten Kopf, gemessen. Aus den insgesamt sechs, auf beiden Seiten ermittelten Messwerten wurde der jeweilige Mittelwert errechnet.

Für die echokardiografischen Untersuchungen wurde der Teilnehmer entsprechend den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE) [44] mit 30° erhöhtem Oberkörper und in Linksseitenlage gelagert. Parallel zur sonografischen Untersuchung wurde ein EKG abgeleitet. Alle Messungen erfolgten in standardisierten, parasternalen und apikalen Schallebenen.

Im M-Mode wurden zunächst die enddiastolische und die systolische Wanddicke des intraventrikulären Septums (IVS-ED/IVS-S), die enddiastolische und die systolische Wanddicke der Hinterwand (LVPW-ED/S, „left ventricular posterior wall“) und der Durchmesser des linken Ventrikels (LVD-S/ED) in der parasternalen Längsachse bestimmt.

Darüber hinaus wurden der Durchmesser des linken Vorhofes (LAD) und die Aortenwurzel im M-Mode von parasternal gemessen. Im Zwei- und Vierkammerblick

von apikal wurden per Doppleruntersuchung (Continuous-Wave (CW)- und Pulsed-Wave (PW)-Doppler) die Mitral-, Aorten- und Trikuspidalklappe morphologisch und funktional beurteilt. War die Funktionalität der Klappen beeinträchtigt, wurde sie gemäß ASE-Guidelines in mild, moderat und schwer eingeteilt [45]. Umschriebene linksventrikuläre Wandbewegungsstörungen wurden visuell beurteilt. Die Quantifizierung der systolischen linksventrikulären Funktion erfolgte mithilfe qualitativer Beurteilung und Bestimmung des „fractional shortening“ (FS) und der LVEF.

Zur Erfassung der diastolischen Herzfunktion wurden die septalen und lateralen Wandbewegungen des Mitralklappenannulus (e' lateral und e' septal), die maximale transmitrale Einstromgeschwindigkeit (E) sowie die maximale Geschwindigkeit des transtrikuspidalen Insuffizienzjets (TR-Jet) gemessen und das E/e'-Verhältnis errechnet.

Das linksatriale Volumen (LAV) und der nach der Standard-Körperoberfläche (BSA; „body surface area“) korrigierte LAVI wurden mittels der folgenden Formeln bestimmt:

$$\mathbf{LAV = 8/3 \pi [(A1 \times A2) / L]}$$

$$\mathbf{LAVI = LAV / BSA}$$

A1 beschreibt hierbei die Fläche des linken Atriums (LA) im apikalen Vierkammerblick und A2 die Fläche des LA im Zweikammerblick. L bezeichnet die Messlänge der Vorhofhinterwand bis zur mitralen Klappenebene.

Die Messung der linksventrikulären Masse (LVM) und des nach der Körperoberfläche korrigierten LVMI erfolgte ebenfalls nach den aktuellen Guidelines der ASE transthorakal im M-Mode von parasternal in der Längsachse auf Höhe der Mitralklappe [46] und wurde anhand folgender Formeln berechnet:

$$\mathbf{LVM = 0,8 \times [1,04 ((LVD-ED + LVPW + IVS-ED)^3 - LVD-ED^3)] + 0,6 \text{ g}}$$

$$\mathbf{LVMI = LVM / BSA}$$

Die BSA errechnet sich aus den folgenden Werten nach der Mosteller-Formel:

$$\mathbf{BSA = \sqrt{[(\text{Gewicht} \times \text{Größe}) / 3600]}}$$

Tabelle 3: Abkürzungen gemessener echokardiografischer Werte

LAV	Linksatriales Volumen
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LAD	Linksatrialer Durchmesser
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
IVS-ED	Wanddicke interventrikuläres Septum enddiastolisch
IVS-S	Wanddicke interventrikuläres Septum endsystolisch
LVPW-ED	Wanddicke ventrikuläre Hinterwand enddiastolisch
LVPW-S	Wanddicke ventrikuläre Hinterwand endsystolisch
LVD-ED	Linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch
LVD-S	Linksventrikulärer Durchmesser endsystolisch
E	Transmitrale Einstromgeschwindigkeit
e' lateral	Laterale Wandbewegungen des Mitralklappenannulus
e' septal	Septale Wandbewegungen des Mitralklappenannulus
TR-Jet	Maximale Geschwindigkeit des transtrikuspidalen Insuffizienzjets

2.2 Leitlinien der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging

Die 2016 von der ASE und European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) veröffentlichten Leitlinien verwenden vier der oben genannten Messparameter, um die echokardiografische Diagnostik der linksventrikulären diastolischen Funktionsstörung des Herzens zu vereinfachen [26]. Die Guidelines empfehlen bei Patienten mit normaler LVEF die echokardiografische Beurteilung des durchschnittlichen E/e'-Verhältnisses, der septalen oder lateralen e'-Geschwindigkeit, der TR-Jet-Geschwindigkeit sowie des LAVI unter Berücksichtigung ihrer Cut-off-Werte.

Hierdurch kann die diastolische Herzfunktion in die folgenden drei Gruppen eingeteilt werden:

- keine diastolische Dysfunktion;
- unklar/indeterminate;
- diastolische Dysfunktion.

Über- bzw. unterschreiten mehr als zwei der vorgenannten Parameter ihren Cut-off-Wert, gilt die Diagnose der diastolischen Dysfunktion als gesichert. Trifft dies auf weniger als zwei der Messparameter zu, wird von einer normalen diastolischen Funktion ausgegangen. Sind genau zwei der Parameter betroffen, kann eine Diagnose weder gesichert noch ausgeschlossen werden.

Die folgende Abbildung aus den Leitlinien zeigt den Algorithmus zur Diagnosestellung einer diastolischen Dysfunktion anhand echokardiografischer Parameter und ihre Cut-off-Werte [26]:

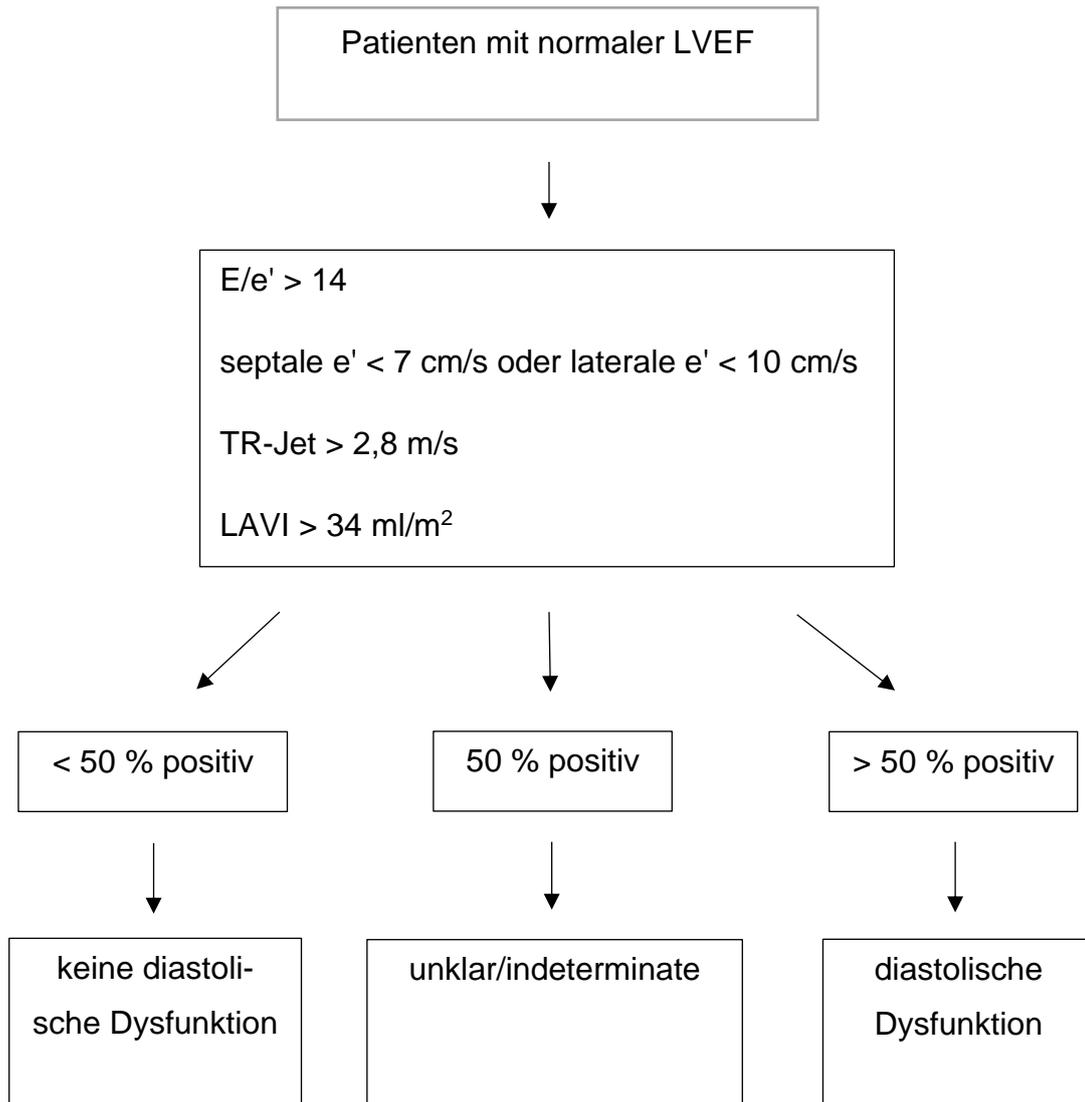


Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnosestellung einer diastolischen Dysfunktion

Vorgenannte Parameter wurden retrospektiv auf das Patientenkollektiv der „CARE FOR HOME“-Studie angewandt und dessen linksventrikuläre diastolische Herzfunktionen in diese drei Gruppen eingeteilt.

Angewandt wurde dieser Algorithmus bei allen Studienteilnehmern, deren Messdaten für die Diagnostik vollständig waren. Ausgeschlossen aus der retrospektiven Untersuchung wurden Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion. Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurden HFmrEF (LVEF 41–49 %) und HFfrEF (LVEF < 40 %) als eingeschränkte systolische Funktion zusammengefasst.

2.3 Endpunkte

Die Teilnehmer der „CARE FOR HOME“-Studie wurden jährlich im Hinblick auf das Auftreten von kardiovaskulären und renalen Endpunkten nachverfolgt.

Für die vorliegende Promotionsschrift wurden folgende fünf Endpunkte – ein primärer und vier sekundäre Endpunkte – berücksichtigt:

(1) Primärer Endpunkt ist eine stationäre Aufnahme des Probanden aufgrund einer kardialen Dekompensation. Als eine kardiale Dekompensation gilt das Auftreten einer klinischen Symptomatik in Form von progredienter Dyspnoe im Zusammenhang mit radiologischen (Kardiomegalie, pulmonale Ödeme, Pleuraerguss) und/oder weiteren klinischen Zeichen (periphere Ödeme, pulmonale Rasselgeräusche).

Folgende Ereignisse definierten die sekundären Endpunkte der Studie:

(2) kardiovaskuläre Ereignisse, definiert als ein stattgehabter Myokardinfarkt, ein Apoplex mit klinischen Symptomen, die mindestens 24 Stunden persistierten, eine peripher-arterielle (Stent/PTA/Bypassoperation) oder zerebrovaskuläre (Carotis-Thrombendarterektomie oder -Stenting) Revaskularisation, eine koronararterielle Intervention (PTCA/Stent/Bypassoperation) sowie eine nicht traumatische Amputation proximal des Fußgelenkes;

(3) Tod jedweder Genese.

Weitere sekundäre Endpunkte bildeten die kombinierten Endpunkte aus

(4) einer stationären Aufnahme aufgrund einer kardialen Dekompensation und Tod jedweder Genese;

(5) kardiovaskulären Ereignissen und Tod jedweder Genese.

Berichtete der Teilnehmer von zwischenzeitlich erfolgten stationären Aufenthalten, wurden die Entlassberichte oder Dokumentationen des stationären Aufenthaltes nach Einverständnis des Teilnehmers angefordert.

Verstarb ein Proband, wurden bei der zuständigen Behörde die Kopie der Sterbeurkunde und der Bericht des Arztes, der den Tod bestätigt hatte, im jeweiligen Krankenhaus oder der jeweiligen Arztpraxis angefragt.

Alle ärztlichen Befunde, Briefe und Bescheinigungen wurden von zwei unabhängigen Ärzten des Studienteams im Hinblick auf die definierten Endpunkte untersucht und klassifiziert. Ergab sich hierbei eine Unstimmigkeit, wurde ein dritter Arzt hinzugezogen.

2.4 Statistik

Die Erfassung und Darstellung der Patientendaten erfolgten mit dem Programm Microsoft Excel (Microsoft Inc., Seattle, USA). Zur statistischen Auswertung und Analyse wurden die Daten in SPSS übertragen („Statistical Product and Service Solutions“; PASW Statistics 18, Inc., Chicago, Illinois, USA).

Die kategorialen Merkmale wurden als absolute Werte und Prozentwerte erfasst und mittels des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Die kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung erfasst. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Median mit Konfidenzintervall dargestellt und konsekutiv mittels t-Tests (zwei Gruppen) oder Varianzanalysen (ANOVA; „analysis of variance“) mit gewichtetem linearem Trend (mehr als zwei Gruppen) miteinander verglichen.

Die Korrelationsanalysen wurden unter Annahme eines linearen Zusammenhangs und einer Normalverteilung der zwei verglichenen Variablen nach Pearson durchgeführt. Zusammenhänge aller CKD- und CVE-relevanten Messwerte wurden hinsichtlich einer signifikanten Beziehung untereinander verglichen und ihr Korrelationskoeffizient (r) und das dazugehörige Signifikanzniveau (p) angegeben. Definiert wurde der Korrelationskoeffizient nach Overholser und Sowinski [47].

Überlebensanalysen erfolgten mittels einer univariaten Kaplan-Meier-Analyse und eines konsekutiven Log-Rank-Tests sowie multivariater Cox-Regressions-Analysen für jeden der genannten Endpunkte. Hierbei entsprach das Modell 1 der univariaten Analyse, das Modell 2 einer Korrektur nach Alter und Geschlecht, das Modell 3 einer weiteren Korrektur nach der eGFR und der logarithmierten Albuminurie, das Modell 4 einer zusätzlichen Korrektur nach den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, Diabetes mellitus, stattgehabte CVE, BMI, systolischer Blutdruck, fortgesetzter Nikotinabusus und Gesamtcholesterin sowie das Modell 5 einer zusätzlichen Korrektur nach NT-proBNP. Als statistisch signifikant gelten p -Werte von $\leq 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Baselinecharakteristika

Insgesamt wurden 575 Teilnehmer, die die allgemeinen Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen.

240 (41,7 %) der 575 Teilnehmer sind weiblich, das mittlere Alter zum Einschlussdatum beträgt $65,5 \pm 12,2$ Jahre. Die Anzahl der Teilnehmer, die bei Studieneinschluss stattgehabte CVE hatten, beträgt 185 (32,2 %) und die der Teilnehmer, die familiär vorbelastet sind, 111 (19,3 %). 59 (10,3 %) der 575 Teilnehmer waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aktive Raucher und 224 (39,0 %) sind an Diabetes mellitus erkrankt. Der mittlere HbA1c-Wert liegt bei $6,2 \pm 1,0$ % und der mittlere BMI bei $30,4 \pm 5,5$ kg/m². Weitere Einschlusscharakteristika sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Der größte Anteil der Studienteilnehmer befindet sich zum Einschlussdatum im CKD-KDIGO-eGFR-Stadium G3 (insgesamt 355 (61,8 %), davon 193 (33,6 %) in G3a und 162 (28,2 %) in G3b). Im CKD-Stadium G2 befinden sich 116 (20,2 %) und im Stadium G4 104 (18,1 %) der Teilnehmer (Tabelle 4).

Bei genauerer Betrachtung der Teilnehmer in den einzelnen KDIGO-eGFR-Stadien lässt sich erkennen, dass die Probanden der eGFR-Stadien G3b und G4 im Mittel älter sind als in den weniger fortgeschrittenen Stadien G2 bis G3a (Tabelle 4). Außerdem weisen Teilnehmer mit einer CKD im Stadium G3b die meisten stattgehabten CVE auf. Die Anzahl der Raucher sinkt mit sinkender eGFR. Der systolische und diastolische Blutdruck steigt mit abnehmender eGFR. Die Teilnehmer im Stadium G4 hatten im Mittel niedrigere Hämoglobin(Hb)-Werte und höhere CRP-Werte als die der anderen Stadien (Tabelle 4).

Weiterhin weisen die Teilnehmer in weiter fortgeschrittenen Stadien der CKD höhere Werte für Troponin und NT-proBNP sowie einen signifikanten Anstieg der Albuminurie auf.

Tabelle 4: Patientencharakteristika, eingeteilt nach KDIGO-GFR-Stadien G2, G3a, G3b und G4

Gesamt	Total n = 575 (100 %)	KDIGO GFR G2 n = 116 (20,2 %)	KDIGO GFR G3a n = 193 (33,6 %)	KDIGO GFR G3b n = 162 (28,2 %)	KDIGO GFR G4 n = 104 (18,1 %)	p
Geschlecht (weiblich, n [%])	240 (41,7 %)	40 (34,5 %)	86 (44,6 %)	70 (43,1 %)	44 (42,3 %)	0,347
Alter (Jahre)	65,5 ± 12,2	58,9 ± 12,1	65,1 ± 12,2	69,1 ± 10,8	68,3 ± 11,1	< 0,001
CVE (stattgehabt; ja, n [%])	185 (32,2 %)	18 (15,5 %)	62 (32,1 %)	70 (42,2 %)	35 (33,7 %)	< 0,001
Familiäre vorzeitige CVE (ja, n [%])	111 (19,3 %)	23 (19,8 %)	41 (21,1 %)	34 (21,0 %)	13 (12,5 %)	0,276
Raucher (ja, n [%])	59 (10,3 %)	20 (17,2 %)	17 (8,8 %)	14 (8,6 %)	8 (7,7 %)	0,051
DM (ja, n [%])	224 (39,0 %)	40 (35,5 %)	75 (38,9 %)	63 (38,9 %)	46 (44,2 %)	0,533
HbA1c (%)	6,2 ± 1,0	6,0 ± 1,0	6,0 ± 0,8	6,3 ± 1,3	6,3 ± 0,8	0,463
BMI (kg/m ²)	30,4 ± 5,5	30,4 ± 5,4	30,8 ± 5,5	30,5 ± 5,9	29,5 ± 4,7	0,256

HF (pro min)	66 ± 12	68 ± 12	66 ± 12	64 ± 10	67 ± 13	0,014
RR sys (mmHg)	152 ± 24	149 ± 20	156 ± 24	149 ± 23	155 ± 27	0,014
RR dia (mmHg)	85 ± 13	88 ± 13	88 ± 13	81 ± 13	84 ± 12	< 0,001
Hb (g/dl)	13,5 ± 1,6	14,2 ± 1,4	13,8 ± 1,4	13,3 ± 1,5	12,4 ± 1,6	< 0,001
Cholesterin (mg/dl)	190 ± 43	195 ± 39	192 ± 43	184 ± 44	188 ± 46	0,197
LDL-Cholesterin (mg/dl)	113 ± 36	118 ± 34	114 ± 37	109 ± 36	112 ± 40	0,217
HDL-Cholesterin (mg/dl)	51 ± 16	52 ± 16	52 ± 17	50 ± 16	50 ± 17	0,418
CRP (mg/l)	2,70 (1,10–5,13)	2,20 (0,88–3,55)	2,70 (1,60–4,90)	1,4 (0,76–4,35)	2,15 (0,58–7,43)	0,002
NT-proBNP (pg/ml)	209 (8–550)	136 (28–290)	91,00 (59–239)	187,00 (126–356)	536,05 (318–1048)	< 0,001
Troponin (ng/l)	12 (7–22)	7 (5–11)	10 (6–16)	12 (8–22–23)	20 (11–35)	< 0,001

Albuminurie (mg/g Kreatinin)	31 (7–194)	14 (7–74)	19 (5–120)	22 (9–88)	318 (49–654)	< 0,001
Relative Wall-Thickness	0,43 ± 0,11	0,41 ± 0,10	0,44 ± 0,10	0,44 ± 0,11	0,44 ± 0,12	0,065
e' max sept (cm/s)	8 ± 3	9 ± 2	8 ± 3	8 ± 3	8 ± 3	0,121
e' max lat (cm/s)	12 ± 4	13 ± 4	12 ± 4	11 ± 5	11 ± 3	0,016
LAVI <(m/m ²)	39 ± 14	34 ± 10	36,97 ± 13,01	42,27 ± 14,16	43,06 ± 16,51	< 0,001
E/e'	10 ± 3	11 ± 3	10 ± 3	10 ± 3	10 ± 3	0,040
LVEF nach Teich- holz (%)	63 ± 11	64 ± 10	64 ± 10	62 ± 12	62 ± 12	0,448
LVMi (g/m ²)	93 ± 28	89 ± 23	88 ± 23	99 ± 33	100 ± 29	< 0,001

Angegeben sind die normalverteilten Variablen als Mittelwerte ± Standardabweichung, bei nominalen Skalen als absolute Werte und Prozentwerte. Lag keine Normverteilung vor, wurden Median und Konfidenzintervall angegeben und konsekutiv mittels t-Tests oder ANOVA mit gewichtetem linearem Trend miteinander verglichen.

(e)GFR = „(estimated) glomerular filtration rate“; (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate, CVE = „cardiovascular events“, kardiovaskuläre Erkrankung/Ereignisse, DM = Diabetes mellitus, BMI = „Body-Mass-Index“, HF = Herzfrequenz, RR sys = systolischer Blutdruck nach Riva-Rocci, RR dia = diastolischer Blutdruck nach Riva-Rocci, Hb = Hämoglobin, LDL = „low density lipoprotein“, HDL = „high

density lipoprotein“, CRP = C-reaktives Protein, NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, FS = „fractional shortening“, e' max sept = maximale septale Wandbewegungsgeschwindigkeit des Mitralklappenannulus, e' max lat = maximale laterale Wandbewegungsgeschwindigkeit des Mitralklappenannulus, LAVI = linksatrialer Volumenindex, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVMI = linksventrikulärer Massenindex.

3.2 Korrelationsanalysen

E/e' korreliert moderat positiv mit NT-proBNP ($r = 0,526$; $p < 0,001$), mit dem LAVI ($r = 0,523$; $p < 0,001$) und mit dem Alter ($r = 0,446$; $p < 0,001$), schwach mit dem LVMI ($r = 0,202$; $p = 0,006$) und schwach negativ mit dem diastolischen Blutdruck ($r = -0,258$; $p < 0,001$) (Tabelle 7).

NT-proBNP korreliert moderat mit dem LAVI ($r = 0,534$; $p < 0,001$), schwach mit dem Alter ($r = 0,399$; $p < 0,001$), stattgehabten kardiovaskulären Ereignissen ($r = 0,367$; $p < 0,001$), dem systolischen Blutdruck ($r = 0,352$; $p < 0,001$) sowie mit dem LVMI ($r = 0,393$; $p < 0,001$) (Tabelle 6). NT-proBNP korreliert schwach negativ mit der eGFR ($r = -0,363$; $p < 0,001$) und schwach positiv mit der Albuminurie ($r = 0,290$; $p < 0,001$) (Tabelle 6). Weitere Korrelationen nach Pearson sind in den Tabellen 5, 6 und 7 zusammengefasst.

Tabelle 5: Korrelation nach Pearson von Alter, eGFR, CVE, Raucheranamnese und BMI mit CVE- und CKD-relevanten Parametern

	Alter		eGFR		CVE		Raucher		BMI	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Alter			-0,135	0,068	0,322	< 0,001	-0,153	0,038	0,066	0,375
eGFR	-0,135	0,068			-0,051	0,488	-0,154	0,037	-0,090	0,227
CVE	0,322	< 0,001	-0,051	0,488			0,010	0,894	0,031	0,673
Raucher	-0,153	0,038	-0,154	0,037	0,010	0,894			-0,138	0,063
BMI	0,066	0,376	-0,090	0,227	0,031	0,673	-0,138	0,063		
RR sys	0,240	0,001	-0,097	0,192	0,279	< 0,001	-0,021	0,780	0,119	0,109
RR dia	-0,183	0,013	-0,009	0,900	0,101	0,172	-0,009	0,900	0,067	0,364
Cholesterin	0,039	0,597	-0,055	0,460	-0,068	0,360	0,086	0,248	0,070	0,347
Log CRP	0,116	0,117	-0,131	0,077	0,109	0,140	0,057	0,445	0,236	0,001
Log NT-proBNP	0,399	< 0,001	-0,363	< 0,001	0,367	< 0,001	0,146	0,052	-0,090	0,230
Log Albuminurie	0,068	0,376	-0,255	0,001	0,098	0,203	0,190	0,013	0,010	0,893
E/e'	0,446	< 0,001	-0,186	0,012	0,148	0,047	0,039	0,603	0,052	0,487
LAVI	0,459	< 0,001	-0,136	0,069	0,266	< 0,001	0,036	0,635	-0,078	0,299

LVEF	0,105	0,157	0,001	0,985	-0,139	0,061	-0,156	0,035	-0,024	0,749
LVMI	0,149	0,044	-0,086	0,244	0,296	< 0,001	0,069	0,352	-0,003	0,963

Angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r) und das Signifikanzniveau (p).

(e)GFR = (estimated) glomerular filtration rate; (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate, CVE = kardiovaskuläre Erkrankung/Ereignisse, BMI = Body-Mass-Index, RR sys/dia = systolischer/diastolischer Blutdruck nach Riva-Rocci, CRP = C-reaktives Protein, NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, e' = Wandbewegungsgeschwindigkeit des Mitralklappenannulus, LAVI = linksatrialer Volumenindex, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVMI = linksventrikulärer Massenindex.

Tabelle 6: Korrelation nach Pearson von Blutdruck, Cholesterin, CRP, NT-proBNP und Albuminurie mit CVE- und CKD-relevanten Parametern

	RR sys (mmHg)		RR dia		Cholesterin		Log CRP		Log NT-proBNP		Log Albuminurie	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Alter	0,240	0,001	-0,183	0,013	0,039	0,597	0,116	0,117	0,399	< 0,001	0,105	0,157
eGFR	-0,097	0,192	-0,009	0,900	-0,055	0,460	-0,131	0,077	-0,363	< 0,001	-0,255	0,001
CVE	0,279	< 0,001	0,101	0,172	-0,068	0,360	0,109	0,140	0,367	< 0,001	0,098	0,203
Raucher	-0,021	0,780	-0,009	0,900	0,086	0,248	0,057	0,445	0,146	0,052	0,190	0,013
BMI	0,119	0,109	0,067	0,364	0,070	0,347	0,236	0,001	-0,090	0,230	0,101	0,893
RR sys			0,438	< 0,001	0,085	0,253	0,101	0,171	0,352	< 0,001	0,328	< 0,001
RR dia	0,438	< 0,001			0,093	0,210	0,047	0,529	-0,043	0,571	0,159	0,038
Cholesterin	0,085	0,253	0,093	0,210			0,026	0,726	0,013	0,861	0,102	0,185
Log CRP	0,101	0,171	0,047	0,529	0,026	0,726			0,192	0,010	-0,035	0,647
Log NT-proBNP	0,352	< 0,001	-0,043	0,571	0,013	0,861	0,192	0,010			0,290	< 0,001

Log Albuminurie	0,328	< 0,001	0,159	0,038	0,102	0,185	-0,035	0,647	0,290	< 0,001	
E/e'	0,195	0,009	-0,258	< 0,001	0,057	0,450	0,168	0,024	0,526	< 0,001	0,094 0,224
LAVI	0,219	0,003	-0,073	< 0,001	0,021	0,781	0,118	0,113	0,534	< 0,001	0,180 0,019
LVEF	0,005	0,942	-0,173	0,019	0,092	0,218	-0,041	0,579	-0,091	0,229	-0,084 0,277
LVMI	0,254	0,001	0,050	0,498	-0,001	0,990	0,034	0,646	0,393	< 0,001	0,259 0,001

Angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r) und das Signifikanzniveau (p).

(e)GFR = (estimated) glomerular filtration rate; (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate, CVE = kardiovaskuläre Erkrankung/Ereignisse, BMI = Body-Mass-Index, RR sys/dia = systolischer/diastolischer Blutdruck nach Riva-Rocci, CRP = C-reaktives Protein, NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, e' = Wandbewegungsgeschwindigkeit des Mitralklappenannulus, LAVI = linksatrialer Volumenindex, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVMI = linksventrikulärer Massenindex.

Tabelle 7: Korrelation nach Pearson von den echokardiografischen Werten E/e', LAVI, LVEF und LVMI mit CVE- und CKD-relevanten Parametern

	E/e'		LAVI		LVEF nach Teichholz		LVMI	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Alter	0,446	< 0,001	0,459	< 0,001	0,105	0,157	0,149	0,044
eGFR	-0,186	0,012	-0,136	0,069	0,001	0,985	-0,086	0,244
CVE	0,148	0,047	0,266	< 0,001	-0,139	0,061	0,296	< 0,001
Raucher	0,039	0,603	0,036	0,635	-0,156	0,035	0,069	0,325
BMI	0,052	0,487	-0,078	0,299	-0,024	0,749	-0,003	0,963
RR sys	0,195	0,009	0,219	0,003	0,005	0,942	0,254	0,001
RR dia	-0,258	< 0,001	-0,073	0,328	-0,173	0,019	0,050	0,498
Cholesterin	0,057	0,450	0,021	0,781	0,092	0,218	-0,001	0,990
Log CRP	0,168	0,024	0,118	0,113	-0,041	0,579	0,034	0,646
Log NT-proBNP	0,526	< 0,001	0,534	< 0,001	-0,091	0,229	0,393	< 0,001

Log Albuminurie	0,094	0,224	0,180	0,019	-0,084	0,277	0,259	0,001
E/e'			0,523	< 0,001	0,101	0,179	0,202	0,006
LAVI	0,523	< 0,001			-0,130	0,082	0,436	< 0,001
LVEF	0,101	0,179	-0,130	0,082			-0,243	0,001
LVMI	0,202	0,006	0,436	< 0,001	-0,243	0,001		

Angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r) und das Signifikanzniveau (p).

(e)GFR = (estimated) glomerular filtration rate; (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate, CVE = kardiovaskuläre Erkrankung/Ereignisse, BMI = Body-Mass-Index, RR sys/dia = systolischer/diastolischer Blutdruck nach Riva-Rocci, CRP = C-reaktives Protein, NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, e' = Wandbewegungsgeschwindigkeit des Mitralklappenannulus, LAVI = linksatrialer Volumenindex, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVMI = linksventrikulärer Massenindex.

3.3 Echokardiografische Untersuchungsergebnisse

Von den 575 in die Studie eingeschlossenen Teilnehmern erhielten 526 eine standardisierte transthorakale Echokardiografie. Dabei wurden diejenigen mit unvollständig erfassten Daten von den statistischen Auswertungen dieser Arbeit ausgeschlossen. Insgesamt waren bei 445 der Probanden die echokardiografischen Untersuchungen vollständig durchgeführt und dokumentiert worden und konnten somit bei den statistischen Auswertungen berücksichtigt werden.

Teilnehmer, deren LVEF zum Zeitpunkt der echokardiografischen Aufnahmeuntersuchung bereits auf $< 50\%$ reduziert war, wurden in die Auswertungen dieser Arbeit aus Gründen der Veranschaulichung und Repräsentation aufgenommen. Die Anzahl der Probanden mit eingeschränkter LVEF beträgt 44.

Nach genauer, retrospektiver Betrachtung der echokardiografischen Messungen der Teilnehmer zu Baseline wurden die 401 Teilnehmer mit erhaltener LVEF ($\geq 50\%$) und vollständig erfassten echokardiografischen Daten in folgende Gruppen eingeteilt:

- keine diastolische Dysfunktion;
- unklar/indeterminate;
- diastolische Dysfunktion.

Diese Unterteilung wurde anhand der von der ASE und EACVI im April 2016 veröffentlichten Richtlinien zur echokardiografischen Beurteilung der diastolischen linksventrikulären Funktion vorgenommen.

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer konnte der Kategorie „keine diastolische Dysfunktion“ zugeordnet werden. Sie belief sich auf insgesamt 66% (265 Probanden). Bei 26% (105 Probanden) der Teilnehmer wurden genau zwei der in den Richtlinien genannten Werte positiv gemessen. Somit konnte bei diesen Probanden eine diastolische Dysfunktion mittels der echokardiografischen Kriterien weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. Sie wurden der Kategorie „unklar/indeterminate“ zugeordnet. 8% (31) der 401 ausgewerteten Teilnehmer erfüllten zum Einschlussstermin mehr als zwei Kriterien. Bei ihnen galt eine diastolische Funktionsstörung echokardiografisch als gesichert und sie wurden der Kategorie „diastolische Dysfunktion“ zugeteilt.

Tabelle 8: Quantitative Verteilung der Studienteilnehmer

Gruppe	Anzahl
Insgesamt	445
Keine diastolische Dysfunktion	265
Unklar/indeterminate	105
Diastolische Dysfunktion	31
Systolische Dysfunktion	44

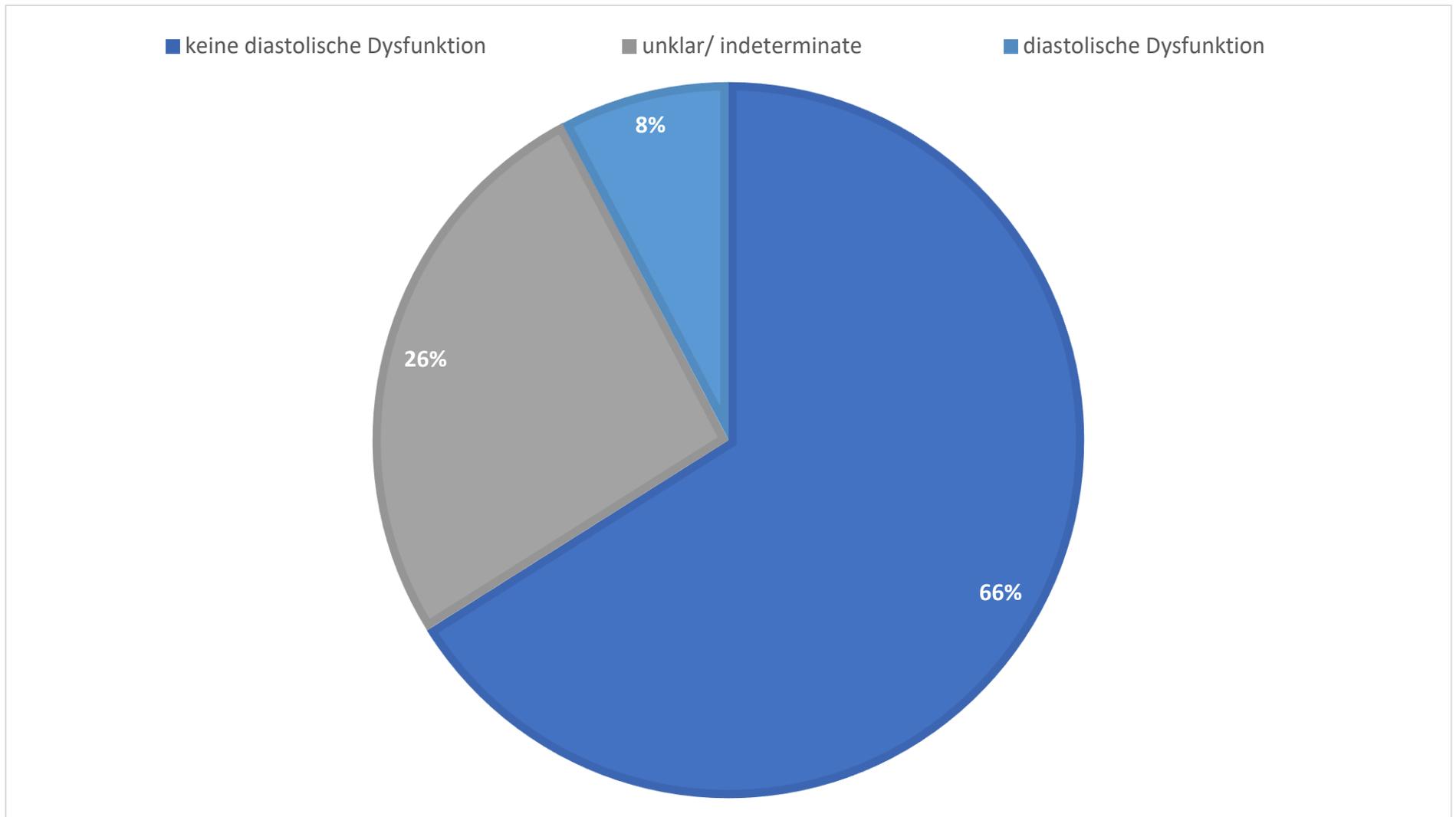


Abbildung 2: Quantitative Verteilung der Studienteilnehmer

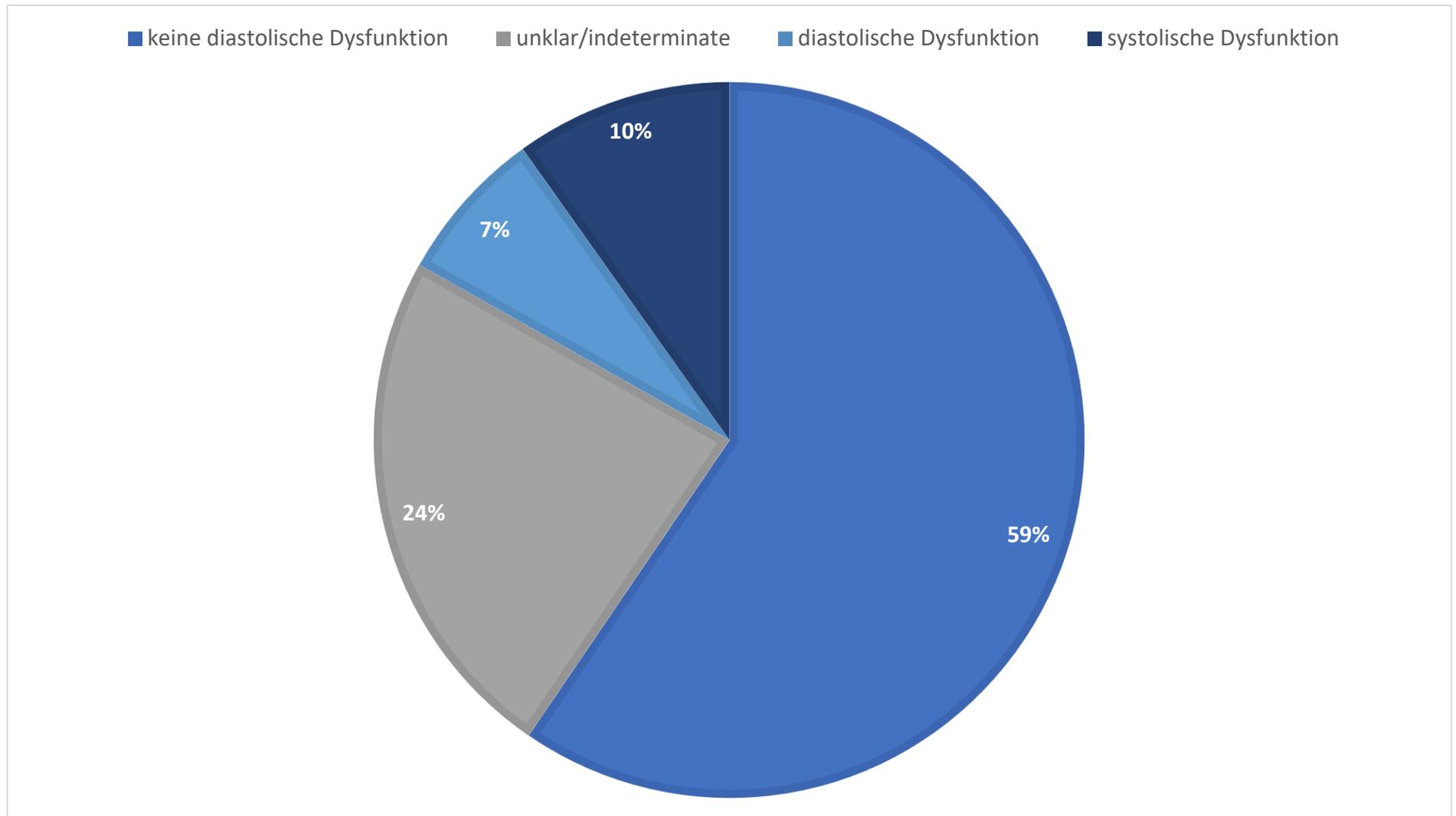


Abbildung 3: Quantitative Verteilung der Studienteilnehmer inklusive Patienten mit systolischer Dysfunktion

3.4 Überlebensanalysen

3.4.1 Kaplan-Meier-Analysen

Im Verlauf der Studie wurden Informationen hinsichtlich der anfangs definierten Endpunkte gesammelt. Der Nachbeobachtungszeitraum belief sich im Mittel auf ca. 6,5 Jahre. Mithilfe dieser Daten wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt, die das Überleben der einzelnen Gruppen im Verlauf dieses Zeitraumes veranschaulichen.

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier-Analysen für jeden der festgelegten Endpunkte dargestellt.

Abbildung 4 zeigt die Überlebensanalysen für den primären Endpunkt (Hospitalisierung aufgrund einer akuten kardialen Dekompensation). Die ereignisfreie Überlebensrate der Teilnehmer, bei denen eine diastolische Dysfunktion anhand ihrer echokardiografischen Werte ausgeschlossen werden konnte, stellt sich signifikant höher dar als die der anderen Gruppen. Auffallend ist auch, dass Patienten mit einer gesicherten systolischen oder diastolischen Dysfunktion häufiger kardial dekomensieren als Patienten, die als „keine diastolische Dysfunktion“ oder „unklar/indeterminate“ klassifiziert werden.

Werden die echokardiografisch eingeteilten Gruppen in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse (Abbildung 5) betrachtet, zeigt sich, dass bei den Teilnehmern ohne kardiale Funktionsstörung im Laufe der 6,5 Jahre Nachverfolgungszeit weniger kardiovaskuläre Ereignisse stattfanden. Patienten mit einer Einschränkung der systolischen linksventrikulären Funktion erlitten am häufigsten ein Ereignis.

Signifikante Unterschiede sind auch in Bezug auf den Endpunkt des Todes jedweder Genese zu erkennen (Abbildung 6). Die Sterberate der Teilnehmer aus der Gruppe mit systolischer Funktionsstörung war am höchsten. Demgegenüber war die Todesereignisrate der Teilnehmer, die zur Gruppe ohne kardiale Funktionsstörung gehören, am geringsten. Die Wahrscheinlichkeit eines letalen Ereignisses ist bei Teilnehmern der Gruppe mit diastolischer Funktionsstörung im Verlauf der 6,5 Jahre höher als bei Probanden, bei denen eine Funktionsstörung weder bestätigt noch ausgeschlossen werden konnte.

Werden die Endpunkte „kardiale Dekompensation“ und „Tod jedweder Genese“ (Abbildung 7) und die Endpunkte „kardiovaskuläre Ereignisse“ und „Tod jedweder Genese“ gemeinsam betrachtet (Abbildung 8), stellt sich die Prognose der Gruppe „keine diastolische Dysfunktion“ am besten dar. Diese Gruppe hatte im Verlauf am wenigsten Ereignisse zu verzeichnen. Die Kategorie „unklar/indeterminate“, bei der nur zwei Werte der echokardiografischen Cut-off-Werte zutreffen, weist mehr Ereignisse auf. Sobald bei Teilnehmern eine kardiale Funktionsstörung nachgewiesen ist, steigt die Häufigkeit der Ereignisse.

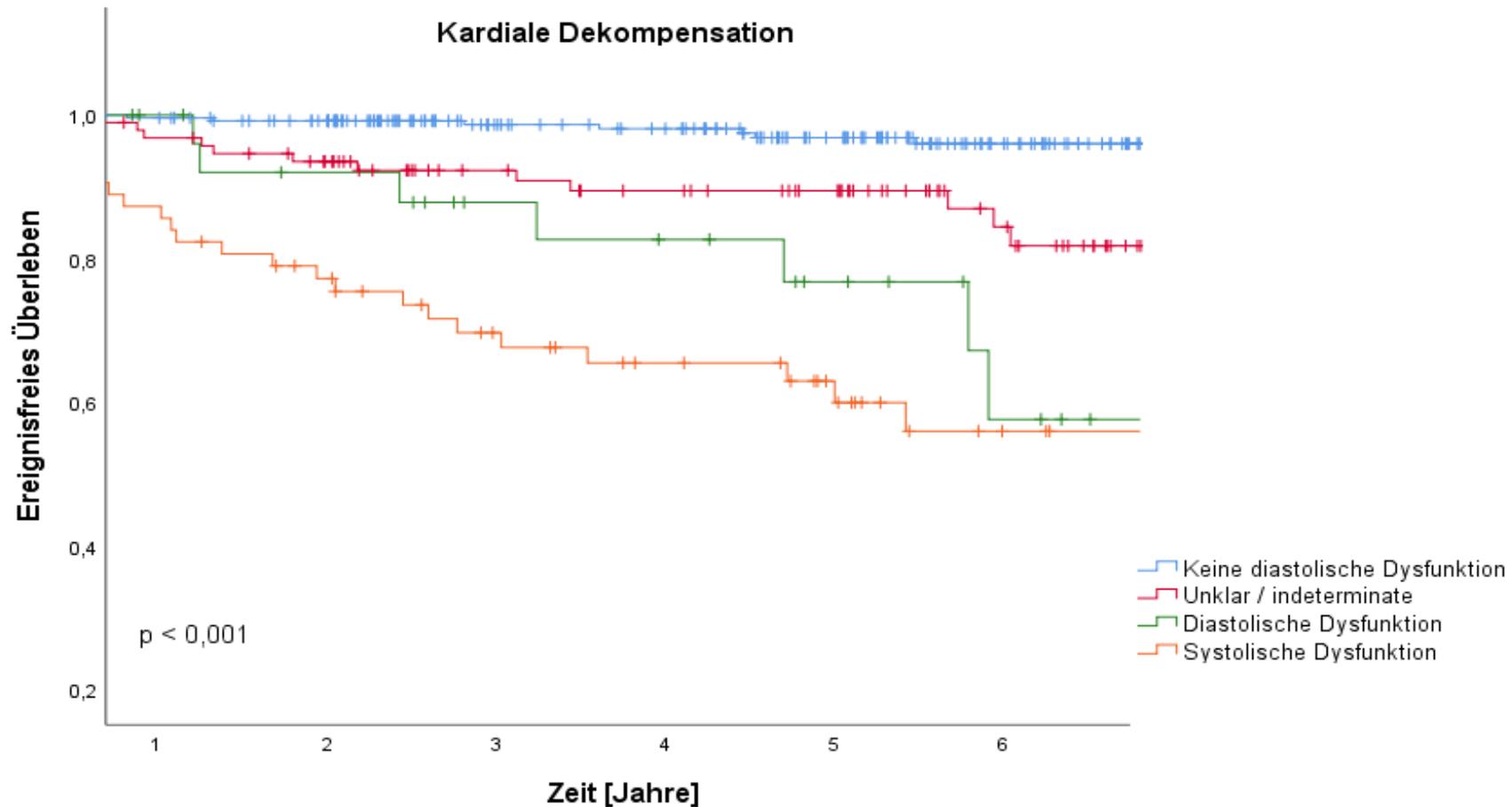


Abbildung 4: Primärer Endpunkt: stationäre Aufnahme aufgrund einer kardialen Dekompensation

Dargestellt in der Kaplan-Meier-Analyse ist das ereignisfreie Überleben für den Endpunkt „kardiale Dekompensation“ nach Einteilung in die echokardiografischen Kategorien „keine diastolische Dysfunktion“, „unklar/indeterminate“ und „diastolische Dysfunktion“, inklusive der Gruppe „systolische Dysfunktion“, mit anschließendem Log-Rank-Test.

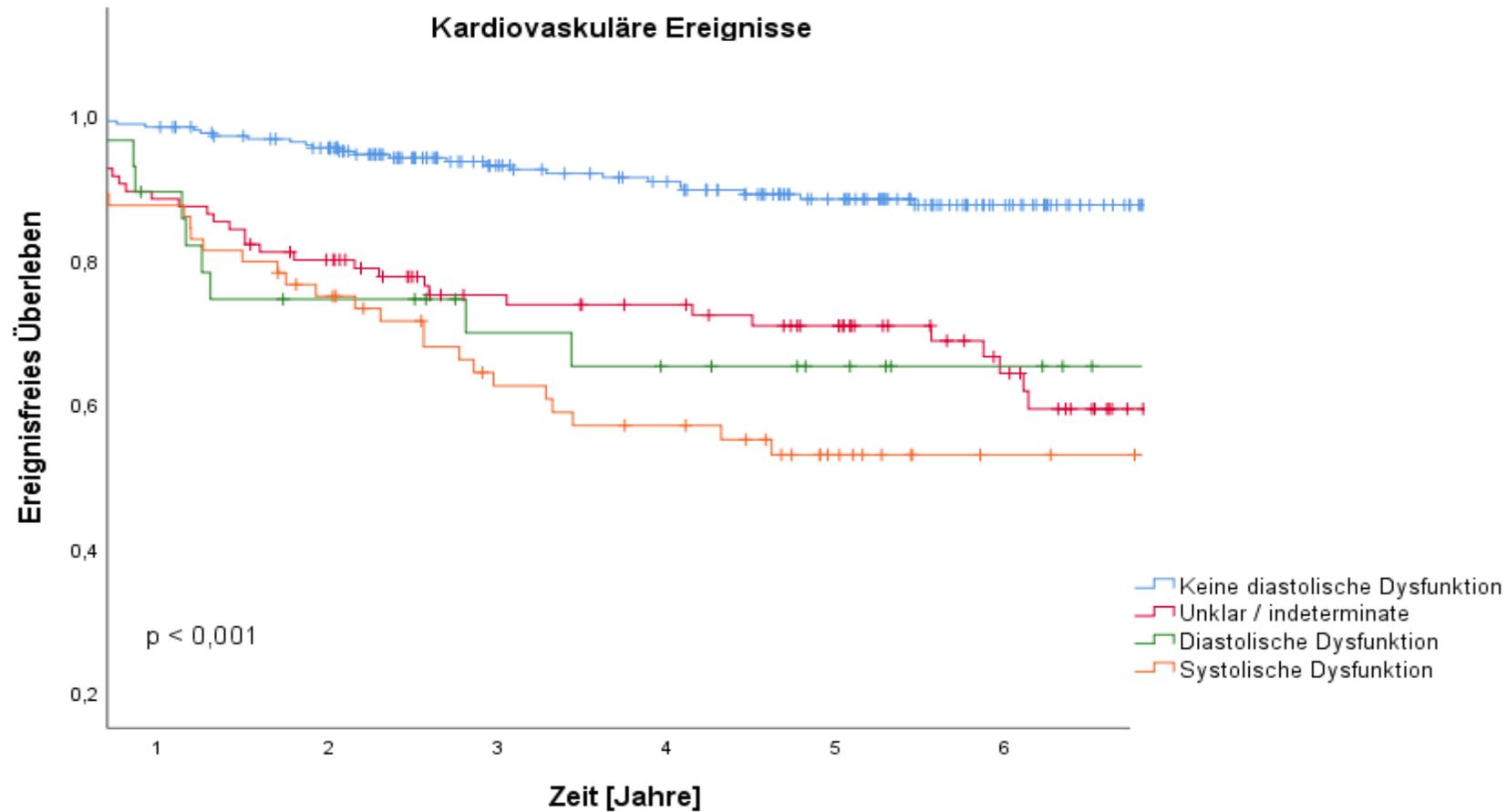


Abbildung 5: Sekundärer Endpunkt: kardiovaskuläre Ereignisse

Dargestellt in der Kaplan-Meier-Analyse ist das ereignisfreie Überleben für den Endpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse“ nach Einteilung in die echokardiografischen Kategorien „keine diastolische Dysfunktion“, „unklar/indeterminate“ und „diastolische Dysfunktion“, inklusive der Gruppe „systolische Dysfunktion“, mit anschließendem Log-Rank-Test.

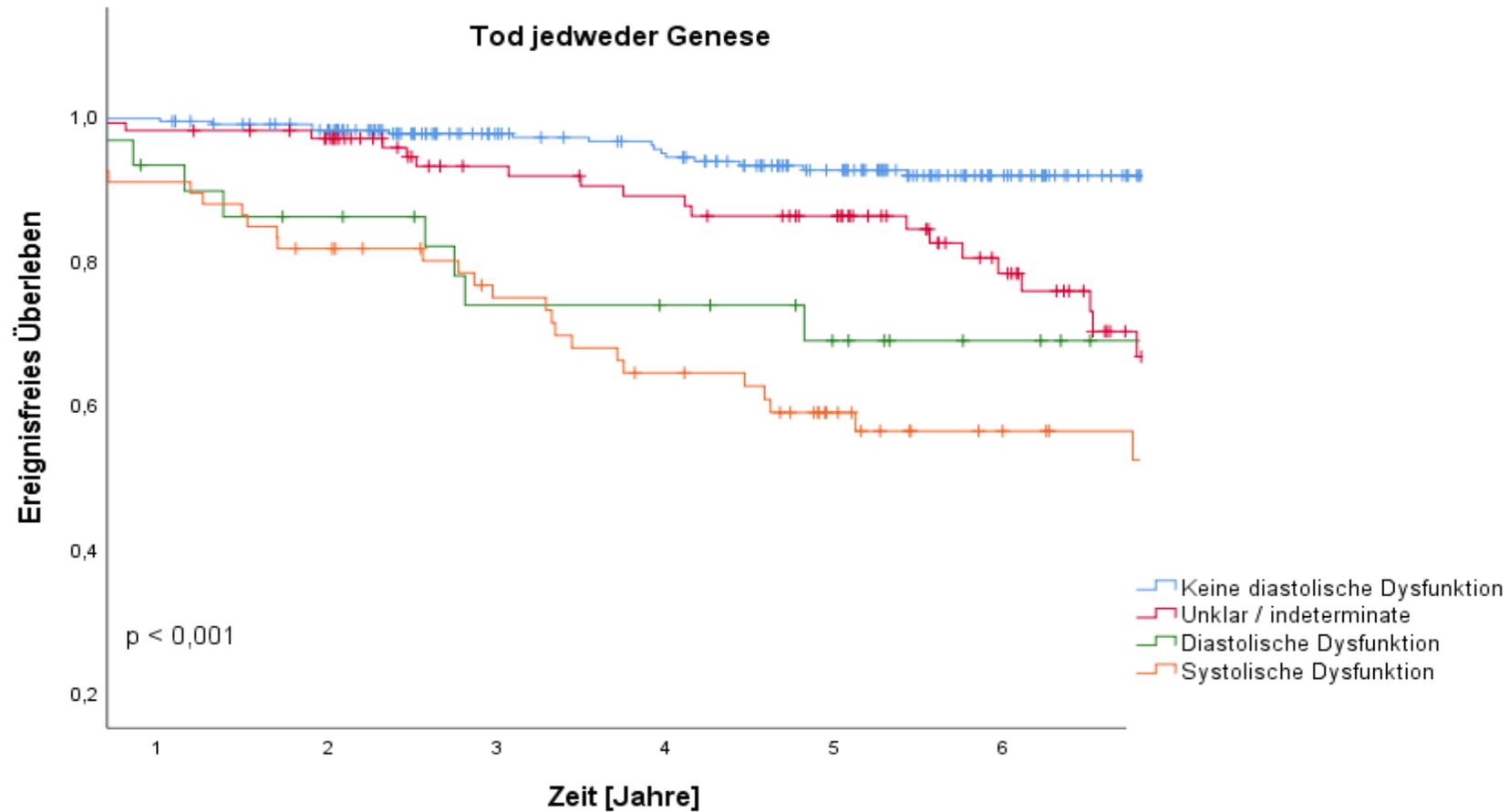


Abbildung 6: Sekundärer Endpunkt: Tod jedweder Genese

Dargestellt in der Kaplan-Meier-Analyse ist das ereignisfreie Überleben für den Endpunkt „Tod jedweder Genese“ nach Einteilung in die echokardiografischen Kategorien „keine diastolische Dysfunktion“, „unklar/indeterminate“ und „diastolische Dysfunktion“, inklusive der Gruppe „systolische Dysfunktion“, mit anschließendem Log-Rank-Test.

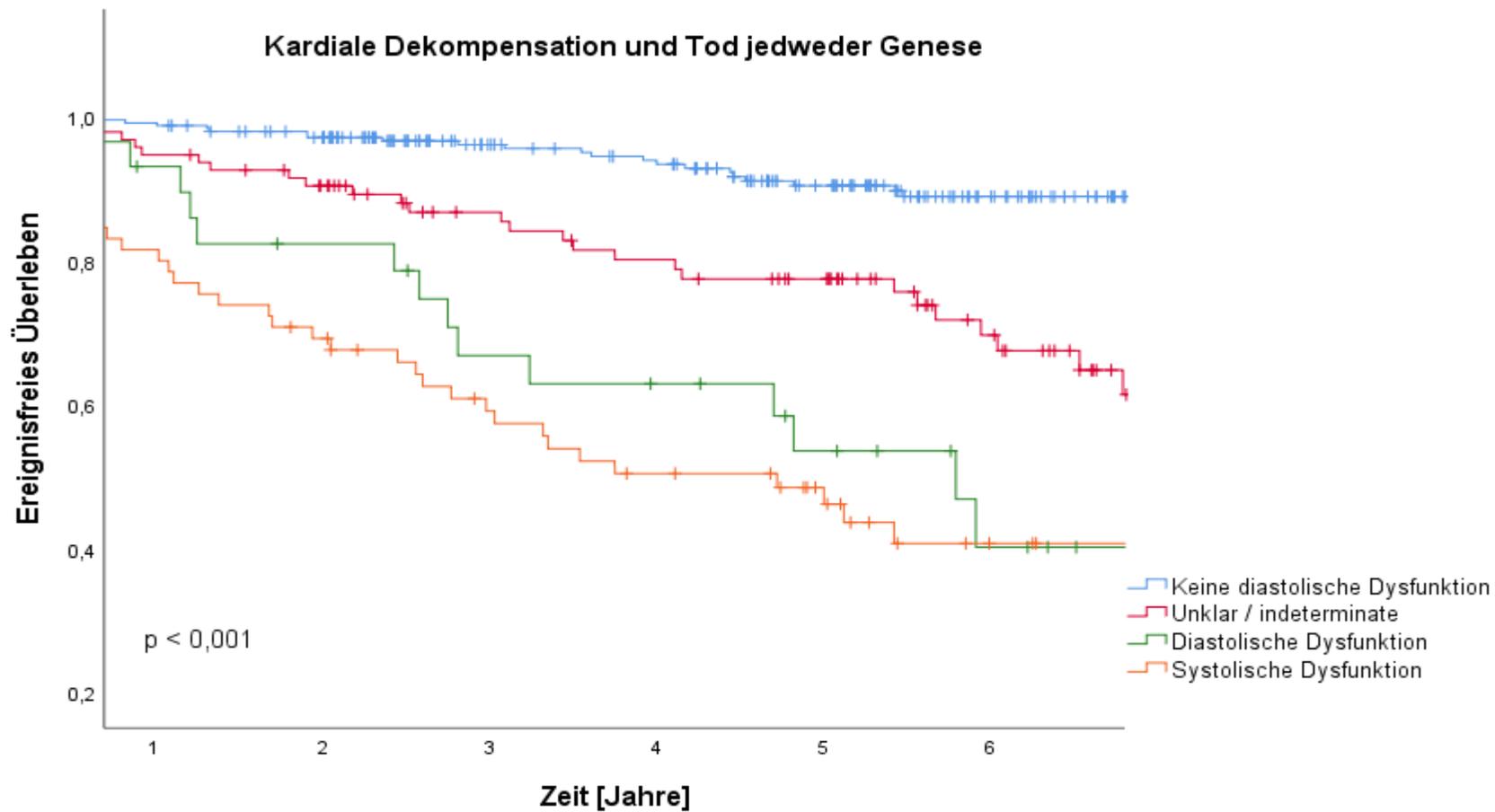


Abbildung 7: Sekundärer Endpunkt: stationäre Aufnahme aufgrund einer kardialen Dekompensation und Tod jedweder Genese

Dargestellt in der Kaplan-Meier-Analyse ist das ereignisfreie Überleben für den Endpunkt „kardiale Dekompensation und Tod jedweder Genese“ nach Einteilung in die echokardiografischen Kategorien „keine diastolische Dysfunktion“, „unklar/indeterminate“ und „diastolische Dysfunktion“, inklusive der Gruppe „systolische Dysfunktion“, mit anschließendem Log-Rank-Test.

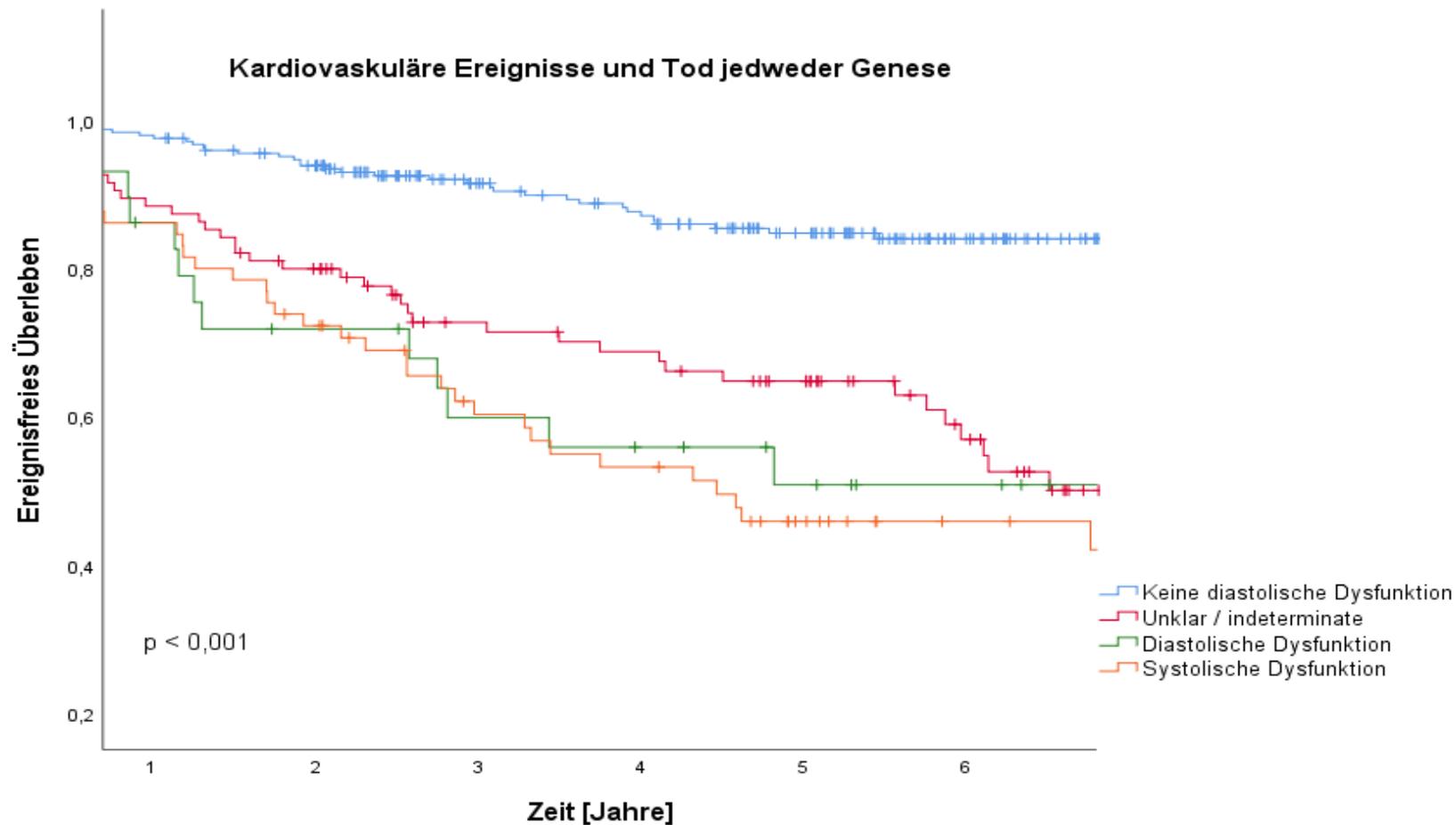


Abbildung 8: Sekundärer Endpunkt: kardiovaskuläre Ereignisse und Tod jedweder Genese

Dargestellt in der Kaplan-Meier-Analyse ist das ereignisfreie Überleben für den Endpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse und Tod jedweder Genese“ nach Einteilung in die echokardiografischen Kategorien „keine diastolische Dysfunktion“, „unklar/indeterminate“ und „diastolische Dysfunktion“, inklusive der Gruppe „systolische Dysfunktion“, mit anschließendem Log-Rank-Test.

3.4.2 Cox-Regressions-Analysen

Als Referenzgruppe dient in den Cox-Regressions-Analysen immer die Gruppe „keine diastolische Dysfunktion“. Wird der primäre Endpunkt „kardiale Dekompensation“ im univariaten Modell (Modell 1) betrachtet, ist die Hazard-Ratio (HR) für Eintritt des Endpunktes in den echokardiografisch eingeteilten Gruppen („unklar/indeterminate“: HR 4,729 [95 %-KI 1,862–2,012], Terzil 2 vs. Terzil 1; „diastolische Dysfunktion“: HR 10,772 [95 %-KI 3,772–30,761], Terzil 3 vs. Terzil 1) signifikant. Wird die HR im primären Endpunkt für die Faktoren Alter und Geschlecht (Modell 2) adjustiert, ist die HR nur noch in der Gruppe „diastolische Dysfunktion“ (HR 5,141 [95 %-KI 1,650–6,023], Terzil 3 vs. Terzil 1) signifikant. Auch in den Modellen 3 und 4 hat ausschließlich die Gruppe „diastolische Dysfunktion“ eine signifikante HR für den Eintritt einer kardialen Dekompensation (Tabelle 9). Im Modell 3 liegt die HR für den Eintritt einer diastolischen Dysfunktion bei 3,355 (95 %-KI 1,061–10,612) (Terzil 3 vs. Terzil 1), im Modell 4 bei 3,576 (95 %-KI 1,034–12,264) (Terzil 3 vs. Terzil 1).

Bei Betrachtung des Endpunktes „kardiovaskuläre Ereignisse“ besteht eine signifikante HR für alle echokardiografischen Gruppen im univariaten Modell (Modell 1: HR 3,526 [95 %-KI 2,093–5,942], Terzil 2 vs. Terzil 1; HR 3,733 [95 %-KI 1,748–7,971], Terzil 3 vs. Terzil 1) und im Modell 2 (HR 2,725 [95 %-KI 1,550–4,794], Terzil 2 vs. Terzil 1; HR 2,795 [95 %-KI 1,238–6,314], Terzil 3 vs. Terzil 1). Wird hier zusätzlich nach eGFR und Albuminurie (Modell 3) adjustiert, geht die Assoziation für die Gruppe „diastolische Dysfunktion“ verloren. Für die Gruppe „unklar/indeterminate“ besteht weiterhin eine signifikante HR (2,289 [95 %-KI 1,303–4,022], Terzil 2 vs. Terzil 1). Auch im Modell 4 besteht nur für die Gruppe „unklar/indeterminate“ eine signifikante HR in Bezug auf den Endpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse“ (HR 1,861 [95 %-KI 1,027–3,372], Terzil 2 vs. Terzil 1).

Wie für die oben genannten Endpunkte zeigt sich auch eine signifikante HR im univariaten Modell für den Endpunkt „Tod jedweder Genese“ für alle echokardiografisch eingeteilten Gruppen (HR 3,400 [95 %-KI 1,760–6,567], Terzil 2 vs. Terzil 1; HR 5,788 [95 %-KI 2,553–3,123], Terzil 3 vs. Terzil 1) sowie im Modell 2 (HR 2,335 [95 %-KI 1,156–5,717], Terzil 2 vs. Terzil 1; HR 3,779 [95 %-KI 1,572–9,078], Terzil 3 vs. Terzil 1). Nach Anpassung für Modell 3 ist die HR nicht weiter signifikant. Im Modell 4 zeigt

sich eine signifikante HR für die Gruppe „diastolische Dysfunktion“ (HR 2,688 [95 %-KI 1,031–7,005], Terzil 3 vs. Terzil 1).

Bei Betrachtung des Endpunktes „kardiale Dekompensation und Tod jedweder Genese“ ist die HR in allen Gruppen der echokardiografischen Einteilung in den Modellen 1, 2 und 3 signifikant. Im Modell 1 beträgt die HR 3,548 (95 %-KI 2,002–6,285) bei Terzil 2 vs. Terzil 1 und 7,890 (95 %-KI 4,058–15,340) bei Terzil 3 vs. Terzil 1. Im Modell 2 beträgt die HR 2,257 (95 %-KI 1,221–4,172) bei Terzil 2 vs. Terzil 1 und 4,632 (95 %-KI 2,264–9,476) bei Terzil 3 vs. Terzil 1. Im Modell 3 sehen wir eine HR von 1,863 (95 %-KI 1,007–3,449) bei Terzil 3 vs. Terzil 1 und eine HR von 2,704 (95 %-KI 1,294–5,647) bei Terzil 3 vs. Terzil 1. Diese Assoziation geht im Modell 4 nach Adjustierung für Diabetes mellitus, stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse, BMI, systolischer Blutdruck, fortgesetzter Nikotinabusus und Cholesterin für die Gruppe „unklar/indeterminate“ verloren. Die HR liegt bei 3,209 (95 %-KI 1,473–6,993) bei Terzil 3 vs. Terzil 1.

Der Endpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse und Tod jedweder Genese“ weist eine signifikante Assoziation für alle drei Gruppen in den Modellen 1, 2 und 4 auf (Modell 1: HR 3,316 [95 %-KI 2,087–5,269], Terzil 2 vs. Terzil 1; HR 4,156 [95 %-KI 2,192–7,880], Terzil 3 vs. Terzil 1; Modell 2: HR 2,384 [95 %-KI 1,444–3,935], Terzil 2 vs. Terzil 1; Modell 4: HR 1,740 [95 %-KI 1,031–2,935], Terzil 2 vs. Terzil 1; HR 2,624 (95 %-KI 1,278–5,388), Terzil 3 vs. Terzil 1). Lediglich nach Adjustierung für Modell 3 fehlt die Signifikanz für die Gruppe „diastolische Dysfunktion“. Für die Gruppe „unklar/indeterminate“ im Modell 3 des Endpunktes „kardiovaskuläre Ereignisse und Tod jedweder Genese“ liegt die HR bei 2,058 (95 %-KI 1,249–3,392) (Terzil 2 vs. Terzil 1).

Bei allen Endpunkten kann nach Adjustierung für alle Variablen im Modell 5 keine Assoziation mit den echokardiografischen Gruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 9: Cox-Regressions-Analysen für primäre und sekundäre Endpunkte

	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4		Modell 5	
	HR (95 %-KI)	p-Wert	HR (95 %-KI)	p-Wert	HR (95 %-KI)	p-Wert	HR (95 %-KI)	p-Wert	HR (95 %-KI)	p-Wert
Endpunkt [1] kardiale Dekompensation										
Unklar/ Indeterminate	4,729 (1,862–2,012)	0,001	2,662 (0,952–7,205)	0,062	2,163 (0,773–6,056)	0,142	1,665 (0,596–4,653)	0,331	1,140 (0,400–3,247)	0,806
Diastolische Dysfunktion	10,772 (3,772–30,761)	< 0,001	5,141 (1,650–6,023)	0,005	3,355 (1,061–10,612)	0,039	3,576 (1,034–12,264)	0,043	1,607 (0,428–6,036)	0,482
Endpunkt [2] kardiovaskuläre Ereignisse										
Unklar/ Indeterminate	3,526 (2,093–5,942)	< 0,001	2,725 (1,550–4,794)	0,001	2,289 (1,303–4,022)	0,004	1,861 (1,027–3,372)	0,040	1,522 (0,822–2,815)	0,181
Diastolische Dysfunktion	3,733 (1,748–7,971)	0,001	2,795 (1,238–6,314)	0,013	1,846 (0,814–4,187)	0,142	2,327 (0,990–5,471)	0,053	1,662 (0,688–4,019)	0,259
Endpunkt [3] Tod jedweder Genese										
Unklar/ Indeterminate	3,400 (1,760–6,567)	< 0,001	2,335 (1,156–4,717)	0,018	1,808 (0,891–3,670)	0,101	1,763 (0,849–3,658)	0,128	1,365 (0,654–2,886)	0,415
Diastolische Dysfunktion	5,788 (2,553–3,123)	< 0,001	3,779 (1,572–9,078)	0,003	2,106 (0,860–5,160)	0,103	2,688 (1,031–7,005)	0,043	1,478 (0,518–4,216)	0,465

Endpunkt [4] kardiale Dekompensation und Tod jedweder Genese										
Unklar/ Indeterminate	3,548 (2,002–6,285)	< 0,001	2,257 (1,221–4,172)	0,009	1,863 (1,007–3,449)	0,048	1,682 (0,908–3,114)	0,098	1,266 (0,667–2,404)	0,471
Diastolische Dysfunktion	7,890 (4,058– 15,340)	< 0,001	4,632 (2,264–9,476)	< 0,001	2,704 (1,294–5,647)	0,008	3,209 (1,473–6,993)	0,003	1,825 (0,771–4,320)	0,171
Endpunkt [5] kardiovaskuläre Ereignisse und Tod jedweder Genese										
Unklar/ Indeterminate	3,316 (2,087–5,269)	< 0,001	2,384 (1,444–3,935)	0,001	2,058 <(1,249– 3,392)	0 005	1,740 (1,031–2,935)	0,038	1,453 (0,848–2,491)	0,174
Diastolische Dysfunktion	4,156 (2,192–7,880)	< 0,001	2,872 (1,441–5,722)	0,003	1,940 (0,969–3,887)	0,061	2,624 (1,278–5,388)	0,009	1,859 (0,875–3,949)	0,107
<p>Modell 1: univariate Analyse. Modell 2: Adjustierung für Alter und Geschlecht. Modell 3: Adjustierung für Alter, Geschlecht, eGFR, logarithmierte Albuminurie. Modell 4: Adjustierung für Alter, Geschlecht, eGFR, logarithmierte Albuminurie, Diabetes mellitus, stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse, BMI, systolischer Blutdruck, fortgesetzter Nikotinabusus, Cholesterin. Modell 5: Adjustierung für Alter, Geschlecht, eGFR, logarithmierte Albuminurie, Diabetes mellitus, stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse, BMI, systolischer Blutdruck, fortgesetzter Nikotinabusus, Cholesterin, log NT-proBNP. * Referenz ist jeweils die Gruppe „keine diastolische Dysfunktion“.</p>										

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Erkenntnisse

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich insbesondere mit der Fragestellung nach der prognostischen Aussagekraft und klinischen Relevanz der empfohlenen Gruppeneinteilung nach den ASE/EACVI-Leitlinien bezüglich der Diagnostik der diastolischen Dysfunktion bei CKD. Darüber hinaus geht sie der Frage nach, ob die klinische Durchführung der echokardiografischen Gruppeneinteilung in „keine diastolische Dysfunktion“, „unklar/indeterminate“ und „diastolische Dysfunktion“ eine drastische Überdiagnostik der HFpEF bei CKD zur Folge haben wird. Die prospektiv angelegte „CARE FOR HOME“-Studie stellte hierzu ein großes Patientenkollektiv mit einer durchschnittlichen Nachverfolgungszeit von $5,4 \pm 1,7$ Jahren zur Verfügung.

Zunächst konnte gezeigt werden, dass (1.) der größte Anteil der Studienteilnehmer ($n = 265$) weder eine diastolische noch eine systolische kardiale Funktionseinschränkung aufwies. Die Teilnehmer, deren linksventrikuläre Auswurfleistung bereits auf $< 50\%$ herabgesetzt war ($n = 44$), wurden der Gruppe „systolische Dysfunktion“ zugeordnet. Insgesamt 31 Probanden überschritten am Einschlussdatum mehr als zwei der gemessenen Parameter und gehörten damit der Gruppe „diastolische Dysfunktion“ an. Die verbleibenden 105 Teilnehmer erfüllten genau zwei Parameter, weshalb die Einteilung „unklar/indeterminate“ erfolgte.

(2.) In Bezug auf die Endpunktanalysen hatten diejenigen Patienten, deren kardiale Funktion nicht eingeschränkt war, in allen vordefinierten Endpunkten die beste Prognose. Die Zuordnung zur diastolischen Dysfunktion resultierte in einer signifikant höheren Ereignisrate in Bezug auf die Endpunkte „kardiale Dekompensation“ und „Tod jedweder Genese“ sowie den zusammengesetzten Endpunkt „kardiovaskuläres Ereignis und Tod jedweder Genese“. Teilnehmer, die in die Gruppe „unklar/indeterminate“ eingeteilt worden waren, hatten in Bezug auf den Endpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse“ die schlechteste Prognose.

4.2 Die Herzinsuffizienz als wichtige Komorbidität der CKD

4.2.1 CKD und HFrEF

Eine Vielzahl epidemiologischer Studien wies bereits in der Vergangenheit auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen zunehmender Nierenfunktionseinschränkung und Einschränkung der systolischen LVEF hin [48], [49]. Dies untermauern beispielsweise große Studien wie PIVUS („Prospective Investigation in the Vasculature in Uppsala Seniors“) ($p = 0,004$) und ULSAM („Uppsala Longitudinal Study of Adult Men“) ($p = 0,005$) [50]. Auch nach Korrektur für Alter, Geschlecht und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren blieb die Assoziation bestehen [50]. So konnte in der großen Kohortenstudie SAVE („Survival And Ventricular Enlargement“) ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Reduktion der LVEF bei einer bereits gering reduzierten glomerulären Filtrationsrate (eGFR 60–74 ml/min/1,73 m²) festgestellt werden (HR 1,13 [95 %-KI 0,88–1,45]) [51]. Die HR stieg mit abnehmender eGFR weiter signifikant an (HR 2,42 [95 %-KI 1,79–3,28]; $p < 0,001$) [51]. Auch in der ARIC-Studie („Atherosclerosis Risk in Communities“) wurde ein dreifach erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz bei einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² im Vergleich zu normaler Nierenfunktion nachgewiesen [22].

4.2.2 CKD und HFpEF

Neben einer Einschränkung der systolischen LVEF kommt es bei chronisch Nierenkranken auch zu einer diastolischen Funktionseinschränkung [52]. Hierbei spielt vor allem die arterielle Hypertonie als relevanter Risikofaktor eine wichtige Rolle im pathophysiologischen Entstehungsmechanismus [52].

Die arterielle Hypertonie führt langfristig zu einem hypertrophen Umbau des LV (LVH, linksventrikuläre Hypertrophie), resultierend in verminderter Elastizität, verminderter Ventrikelfüllung und geringerem Auswurfvolumen bei vorerst erhaltener prozentualer Auswurfmenge [49]. Hinzu kommt ein Myokardumbau, welcher in der Wissenschaft u. a. durch einen Überschuss an profibrinogenen Faktoren wie Cardiotrophin-1, TGF- β („transforming growth factor β “) und FGF-23 („fibroblast growth factor 23“) erklärt wird [49]. Epidemiologische Studien postulierten die LVH als prognostisch ungünstigen Faktor bei CKD-Patienten [49], [53], [54].

Klinisch können die Patienten mit LVH und erhaltener LVEF Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz (Tabelle 10) entwickeln, sodass man von einer HFpEF spricht [23].

Etwa 1,1–5,5 % der allgemeinen Bevölkerung leiden nach epidemiologischen Analysen an einer HFpEF [55]. Im Rahmen der MONICA-Studie („Monitoring Cardiovascular Disease“) wurden bei einer altersunspezifischen Kohorte (25–75 Jahre) echokardiografische Untersuchungen mit einer Fragestellung nach möglichen diastolischen Funktionseinschränkungen durchgeführt, unabhängig von ihrer kardialen Vorgeschichte [56]. Hier zeigten sich insbesondere bei den älteren Teilnehmern mehr diastolische als systolische Funktionseinschränkungen [56]. Auch die PREVEND-Studie („Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease“) wies u. a. den Zusammenhang zwischen Prävalenz einer HFpEF und höherem Alter nach [57]. Studienunabhängig sind die Zahlen der HFpEF-Prävalenz jedoch ungenau: Eine Diagnosestellung der HFpEF ist schwierig und zeitintensiv [58], [59]. Bei ca. der Hälfte aller diagnostizierten Herzinsuffizienzen ist die LVEF im Bereich der Norm [55]. Es wird von einem Prävalenzzuwachs von 1 %/Jahr ausgegangen, weshalb die HFpEF in naher Zukunft die häufigste Form der Herzinsuffizienz sein wird [60], [61]. Mögliche Gründe hierfür sind zum einen die älter werdende Gesellschaft, zum anderen eine steigende Anzahl und Prävalenz von Komorbiditäten, wie insbesondere der arteriellen Hypertonie, sowie ein steigendes Bewusstsein für die Erkrankung bei den behandelnden Ärzten [62]. Etwa 40–50 % aller HFpEF-Patienten leiden an einer koronaren Herzerkrankung (KHK) [63].

Große epidemiologische Studien, die auf den Zusammenhang zwischen CKD und HFpEF hinweisen, sind rar. Dennoch weiß man, dass die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion bereits in frühen Stadien der CKD und somit lange vor der Einschränkung der LVEF auftritt [64]. Eine retrospektive Kohortenstudie, welche echokardiografische Daten von Nierengesunden mit Nierenkranken verglich, konnte ein signifikant höheres Risiko für CKD-Patienten, eine HFpEF zu entwickeln, nachweisen (HR 1,79 [95 %-KI 1,38–2,32]; $p < 0,001$) [65]. In der PREVEND-Studie lag die Prävalenz von CKD-Patienten mit HFpEF bei 12,7 %, während sie bei Nierengesunden nur halb so hoch war (6 %) [57]. Zudem ist die CKD ein eigenständiger Risikofaktor für den Krankheitsfortschritt der HFpEF [65]. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass die Koinzidenz von CKD bei HFpEF eine schlechtere Prognose bezüglich Gesamtmortalität und kardialer Dekompensation bedeutet als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion [65].

4.2.3 Herausforderungen der Diagnostik der Herzinsuffizienz bei CKD

Bei CKD-Patienten führt eine abnehmende exokrine Nierenfunktion zur Kumulation von kardialen Markern auch ohne Akutereignis, weshalb laborchemische Tests bei CKD-Patienten mit Vorsicht evaluiert werden müssen [2]. Bis dato sind keine definierten, angepassten Kriterien zur Herzinsuffizienzdiagnostik bei CKD-Patienten etabliert [12]. Nach dem Konsensus der KDIGO 2019 wird insbesondere eine echokardiografische Untersuchung bei CKD-Patienten als zielführend erachtet [12]. Im Folgenden werden einzelne Grundbausteine der Herzinsuffizienzdiagnostik bei CKD genauer beleuchtet.

4.2.3.1 Klinische Präsentation der Herzinsuffizienz und deren Wertigkeit bei CKD

Die ausführliche Diagnostik einer kardialen Funktionseinschränkung wird i. d. R. erst nach Präsentation der klinischen Symptomatik empfohlen [23], [24], [66], [67]. Screeningverfahren bei Patienten ohne klinische Anzeichen einer Herzinsuffizienz sind nicht indiziert [68]. Die Wertung der klinischen Symptomatik einer Herzinsuffizienz ist bei CKD differenzialdiagnostisch zu betrachten:

Tabelle 10: Symptome und klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz [22]

Symptome	Klinische Zeichen	Differenzialdiagnostisch bei CKD
Typisch	Spezifisch	
Dyspnoe Orthopnoe Nächtliche Atemnot Belastbarkeitsintoleranz Fatigue, Müdigkeit Längere Regenerationszeit Gelenkschwellung	Erhöhter Jugularvenendruck Hepatojugulärer Reflux Dritter Herzton Lateralisierter Herzspitzenstoß	Überwässerung Urämie

Bei Nierengesunden sind die Symptome essenziell zur Einschätzung des Therapieerfolges [24]. Eine Verschlechterung der Symptomatik oder eine fehlende Besserung trotz Therapie sollten eine Optimierung der Behandlung zur Folge haben [24]. Dennoch korreliert die Schwere der Symptomatik nicht uneingeschränkt mit dem Ausmaß der Insuffizienz [69].

Die Dyspnoe als Kardinalsymptom der Herzinsuffizienz ist maßgebend für die Einteilung nach der „New York Heart Association“ (NYHA) [70]. Diese ist seit 1994 im klinischen Gebrauch und hat bis heute ihre Gültigkeit nicht verloren [70].

Tabelle 11: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz [64]

Stadium	Definition
I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris.
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris.
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen oder Angina Pectoris.
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Die NYHA-Klassifikation beschreibt einen Symptomkomplex unabhängig von der Ätiologie der Herzerkrankung und ist nicht primär spezifisch für die chronische Herzinsuffizienz [66]. Eine weitaus spezifischere Klassifikation ist die der „American Heart Association“ (AHA), wobei diese klinisch nicht so weit verbreitet ist wie die NYHA-Klassifikation [66].

Tabelle 12: Herzinsuffizienzklassifikation der AHA [64]

Stadium	Definition
A	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind. Keine strukturelle Herzerkrankung. Noch nie Herzinsuffizienzsymptome.
B	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist. Bisher keine Herzinsuffizienzsymptome.
C	Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung.
D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie.

In einer italienischen Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass das NYHA-Stadium bei Patienten mit ESRD ein starker Prädiktor für Mortalität ist [71]. Tieferreichende Daten zur Wertung dieser Klassifikationen bei CKD fehlen weitgehend, ebenso wie epidemiologische Daten zur Herzinsuffizienzklassifikation der AHA für diese Patientenkohorte.

4.2.3.2 Laborchemische Marker zur Diagnose der Herzinsuffizienz und deren Wertigkeit bei CKD

Sowohl bei der Diagnostik der akuten als auch der chronischen Herzinsuffizienz spielt die Bestimmung laborchemischer Parameter eine entscheidende Rolle [24].

4.2.3.2.1 BNP und NT-proBNP

Für die Herzinsuffizienzdiagnostik maßgebliche Laborparameter sind die natriuretischen Peptide (NP). Unterschieden wird zwischen dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP), dem natriuretischen Peptid Typ B (BNP, „brain natriuretic peptide“) und dem natriuretischen Peptid Typ C (CNP) [25]. ANP und BNP sind herzspezifisch und werden nach volumen- und druckbedingter Dehnung der Kammerwände des Herzens aus

Myozyten ausgeschüttet [72], [25]. Das primär sezernierte Prä-proBNP wird im Verlauf enzymatisch zu seinem hormonell aktiven Bestandteil BNP und dem inaktiven Abfallprodukt, dem NT-proBNP, abgebaut [25]. Aufgrund der längeren Halbwertszeit des NT-proBNP eignet es sich als Marker für chronische Herzinsuffizienz [25]. NT-proBNP und BNP werden renal eliminiert, weshalb sie bei einer CKD kumulieren [25]. Das NT-proBNP wird hierbei mehr durch eine Einschränkung der eGFR beeinflusst als das BNP [73]. CKD-Patienten weisen im Vergleich zu Patienten derselben Altersgruppe höhere NT-proBNP- und BNP-Werte auf [25]. Bereits ab einer eGFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ können NT-proBNP-Werte nicht mehr uneingeschränkt interpretiert werden und die Referenzwerte müssen für die Diagnose einer Herzinsuffizienz angeglichen werden [73].

NT-proBNP gilt zudem als prognostisch relevanter Marker [25], [74]–[77]. Sind die NT-proBNP-Werte während des stationären Aufenthaltes eines Patienten mit akuter Herzinsuffizienz fallend, hat der Patient in den folgenden sechs Monaten eine geringere Rehospitalisierungsrate sowie eine verminderte kardiovaskuläre Mortalität [25]. Höhere NT-proBNP-Werte sprechen dagegen grundsätzlich für ein schlechteres Outcome [25], [72], [73]. Auch im Rahmen der CKD ist NT-proBNP prognostisch relevant [28]. So konnte in einer weiteren Analyse der „CARE FOR HOME“-Studie gezeigt werden, dass auch nach Korrektur der Nierenfunktionseinschränkung der prädiktive Wert des NT-proBNPs signifikant bleibt [28]. Weiter wurde postuliert, dass das NT-proBNP als prädiktiver Wert für CVE aussagekräftiger ist als diverse echokardiografische Parameter [28]. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen NT-proBNP und eGFR ($r = -0,363$; $p < 0,001$). In den zusätzlich durchgeführten Überlebenszeitanalysen verlor die echokardiografische Einteilung ihre Signifikanz mit allen Endpunkten erst nach Korrektur für NT-proBNP im Modell 5, was ebenfalls die relevante prognostische Bedeutung von NT-proBNP bei CKD untermauert.

4.2.3.2.2 Troponin T

Troponin T wird durch eine Schädigung der Myozyten ausgeschüttet und ist somit ein herzspezifischer Marker [78]. Wie NT-proBNP wird Troponin T renal eliminiert [75]. Epidemiologische Daten zeigen, dass bei 53 % aller CKD-Patienten Troponin T auch ohne akutes koronares Ereignis oder Ischämie erhöht ist [79]. Trotz alledem wurde in

der CRIC-Studie („Chronic Renal Insufficiency Cohort“) ein fünffach erhöhtes Risiko für eine zugrunde liegende kardiale Insuffizienz bei erhöhtem Troponin T nachgewiesen [75]. Noch nach Korrektur für eGFR bleibt ein signifikanter prädiktiver Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und erhöhtem Troponin T bestehen [74].

4.2.3.3 Bildgebung zur Diagnose der Herzinsuffizienz und deren Wertigkeit bei CKD

Der Goldstandard zur Diagnose einer Herzinsuffizienz und der Einschätzung der linksventrikulären Funktion ist die TTE [24]. Zur Diagnose einer HFrEF werden i. d. R. klare echokardiografische Parameter beurteilt [24]. Da laut Definition einer HFrEF die LVEF < 40 % betragen muss, gehört die Bestimmung der LVEF zu den Grundbausteinen der Herzinsuffizienzdiagnostik [24]. Es werden das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) und das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) im Vierkammerblick gemessen [24]. Zudem sollten Wandbewegungsstörungen des Herzens untersucht werden [24]. Anhand von Doppleruntersuchungen können die hämodynamischen Eigenschaften des Herzens beurteilt werden [24].

Die echokardiografische Diagnostik einer HFpEF gestaltet sich komplexer. Die neuen Leitlinien der ASE und EACVI, welche im April 2016 im „Journal of American Society of Echocardiography“ veröffentlicht wurden, sollen im klinischen Alltag Klarheit verschaffen. Sie werden nachfolgend detailliert besprochen (Kapitel 4.2.3.4) [80].

Bei Nierengesunden weisen zahlreiche epidemiologische Studien auf die prognostische Bedeutung echokardiografischer Parameter hin. So korrelieren gemäß der „National Echo Database Australia“ (NEDA) die Parameter E/e', LAVI, mitrale Geschwindigkeit E und septale e'-Geschwindigkeit mit einem erhöhten Risiko für CVE und Tod jedweder Genese [81]. Insbesondere ein erhöhtes E/e'-Verhältnis ging sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren mit signifikant mehr CVE einher [82]. In der ASCOT-Studie („Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial“) wurde bei Patienten mit arterieller Hypertonie ein erhöhtes E/e'-Verhältnis mit Myokardinfarkten, Angina Pectoris und Arrhythmien assoziiert [83].

Auch für CKD-Patienten wurde die prognostische Bedeutung echokardiografischer Parameter in der Vergangenheit epidemiologisch untersucht [84], [64], [85], [86]. Klare Richtlinien zur echokardiografischen Diagnostik oder Verlaufskontrolle einer HFpEF

oder HFrEF bei nicht dialysierten CKD-Patienten gibt es derzeit nicht [12]. Echokardiografische Untersuchungen werden empfohlen und unterscheiden sich nicht grundlegend von denen nierengesunder Patienten [12].

Zur Verdeutlichung wurden in Tabelle 13 einige dieser Studien zusammengestellt. Die Endpunkte, Fragestellungen und Studienmodelle variieren hier stark, dies sollte bei Betrachtung der Tabelle und Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Tabelle 13: Auswahl und Zusammenstellung von Studien zur prognostischen Aussagekraft echokardiografischer Parameter bei nierenkranken Patienten

Studie	Kohorte	Echokardiografische Parameter	Ratio		p-Wert	Endpunkt
Foley et al. [87]	ESRD	LVMi	RR	0,853	0,555	Mortalität jedweder Genese
		LVEDVI		1,375	0,093	
		FS		0,978	0,047	
London et al. [88]	HD	LVM Δ 10 %	RR (95 %-KI)	0,72 (0,51–0,90)	0,0016	Mortalität durch CVE
Wang et al. [89]	PD	LVMi	HR (95 %-KI)	1,012 (1,007–1,017)	< 0,001	Kardiovaskuläre Dekompensation
		LVEF		0,95 (0,93–0,97)	< 0,001	
Chen et al. [90]	CKD G3–5	LAD	HR (95 %-KI)	-0,5 (-0,89–[-0,11])	0,010	Verschlechterung der eGFR
		LVEF		0,06 (0,03–0,081)	< 0,010	
Krishnasamy et al. [91]	GKD G1–5	LV GLS	HR (95 %-KI)	1,1 (1,04–1,16)	0,002	Mortalität jedweder Genese

Zoccali et al. [92]	ESRD	LVEF	HR (95 %-KI)	1,04 (1,02–1,07)	0,001	CVE
		FS		1,06 (1,02–1,10)	0,002	
Barberato et al. [93]	HD	LAVI	HR (95 %-KI)	1,03 (1,01–1,05)	0,014	Mortalität jedweder Genese
Paoletti et al. [20]	CKD 2–5	Conc. LVH	HR (95 %-KI)	3,17 (1,50–6,71)	Signifikant*	Mortalität jedweder Genese
		Ecc. LVH		2,32 (1,07–5,07)		
Hee et al. [94]	CKD G1–4	LAVI	HR (95 %-KI)	1,48 (1,115–1,90)	0,003	CVE: Myokardinfarkt, Herztod, Herzversagen
		LVEF		0,96 (0,93–0,99)	0,010	
		LVMI		1,47 (1,20–1,79)	< 0,001	

ESRD = „end-stage renal disease“, HD = Hämodialyse, PD = Peritonealdialyse, CKD = „chronic kidney disease“, LVMI = „left ventricular mass index“, LVEDVI = „LV end-diastolic volume index“, FS = „fractional shortening“, LVEF = LV Ejektionsfraktion, LAD = „left atrial diameter“, GLS = „global longitudinal strain“, Conc./Ecc. LVH = „concentric/eccentric LV hypertrophy“, RR = „Risk-Ratio“, HR = „Hazard-Ratio“, KI = Konfidenzintervall, CVE = „cardiovascular events“, * kein p-Wert angegeben.

Die „CARE FOR HOME“-Studie beschäftigte sich bereits 2017 mit der Frage der echokardiografischen Diagnostik von Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung [95]. Die „Acute Dialysis Quality Initiative“ (ADQI) empfahl neue echokardiografische Kriterien zur klinischen Diagnostik einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit dialysepflichtiger Nierenerkrankung [96]. Die Arbeitsgruppe der „CARE FOR HOME“-Studie untersuchte, ob diese Richtlinien in einer Überdiagnostik von Herzinsuffizienz bei nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten resultieren könnten [95]. Allgemeine Symptome wie Dyspnoe, Ödeme und Elektrolytverschiebungen, entsprechend dem Symptomkomplex einer Herzinsuffizienz, gehören auch zum Komplex der ESRD [96] (Tabelle 12). Vor diesem Hintergrund empfiehlt die ADQI 2014, eine echokardiografische Diagnostik vor und nach einer Nierenersatztherapie anzuwenden [96]. Dazu werden Parameter wie der LAVI, der LVD sowie die Kontraktilität und Wanddicke des linken Ventrikels zur Evaluation erhoben [96]. Da diese echokardiografischen Parameter bei beinahe allen Stadien der CKD-Patienten pathologisch verändert sind, kommt es hierdurch zu einer breitflächigen Diagnosestellung der Herzinsuffizienz [95]. Aus diesem Grund kommt die Arbeitsgruppe der „CARE FOR HOME“-Studie zu dem Schluss, dass die uneingeschränkte prognostische Aussagekraft der Diagnose Herzinsuffizienz anhand genannter echokardiografischer Diagnoserichtlinien nicht gegeben ist [95].

4.2.3.4 Empfehlungen der ASE und EACVI zur echokardiografischen Beurteilung der erhaltenen linksventrikulären Funktion (2016), angewandt bei CKD, und deren prognostische Bedeutung

Die Empfehlungen von Nagueh *et al.* wurden mit dem Ziel der Entwicklung eines einfachen echokardiografischen Diagnosealgorithmus zur Diagnosestellung einer diastolischen Dysfunktion verfasst [26]. Die echokardiografischen Leitlinien, welche im April 2016 im „Journal of American Society of Echocardiography“ veröffentlicht wurden, verwenden vier leicht messbare echokardiografische Werte in einem einfachen Algorithmus zur besseren Integration der Diagnostik einer HFpEF in den klinischen Alltag [26]. Die Auswahl der für den Algorithmus empfohlenen echokardiografischen Parameter zur Beurteilung der diastolischen Herzfunktion erfolgte aufgrund der guten Korrelation zum invasiv gemessenen LVEDP, welcher bereits in einem frühzeitigen Krankheitsstadium pathologisch verändert ist [26].

Das bisherige Patientenkollektiv, in dem der Algorithmus (Abbildung 1) validiert wurde, wies keine relevanten Komorbiditäten auf [26].

Tabelle 14: Echokardiografische Parameter der ASE/EACVI-Empfehlungen [44]

	Erklärung	Bedeutung	Cut-off-Werte
E	Mitrale Geschwindigkeit E beschreibt die maximale Blutflussgeschwindigkeit während der frühen Diastole.	Repräsentiert den LA-LV-Druckgradienten während der frühen Diastole. Wird von LV-Relaxation und LAP beeinflusst.	k. A.
A	Mitrale Geschwindigkeit A beschreibt die maximale Blutflussgeschwindigkeit während der späten Diastole.	Repräsentiert den LA-LV-Druckgradienten während der späten Diastole. Wird von der LA-Kontraktionsfähigkeit und der LV-Compliance beeinflusst.	k. A.
E/A	Mitraler Einflussverhältnis E zu A	Gibt Informationen bezüglich Füllverhalten der Kammer sowie ihrer Fähigkeit zur Relaxation.	Normal: $\leq 0,8$ wenn $E \leq 50$ cm/s
e'	Gewebedoppleruntersuchung: septale und laterale Wandbewegungsgeschwindigkeit des Mitralklappenannulus	Gibt Informationen zu LV-Relaxation und -Füllungsdruck. Prognostischer Aussagewert bezüglich kardialer Mortalität.	e' septal: < 7 cm/s e' lateral: < 10 cm/s
E/e'	E dividiert durch e'	Korrigiert den Einfluss von LV-Relaxation auf die mitrale E-Geschwindigkeit. Gibt Aufschluss über LV-Füllungsdruck.	> 14
TR-Jet	Continuous-Wave(CW)-Doppler: Maximale Geschwindigkeit des transtrikuspidalen Insuffizienzjets während der Systole. Gibt den rechtsventrikulären systolischen Druck an und ist	Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Druck in der PA und dem LAP. Ein erhöhter PA-Druck lässt einen erhöhten LAP vermuten.	$> 2,8$ m/s

	mit dem systolischen Druck der Pulmonalarterie (PA) gleichzusetzen.		
LAVI	Maximaler LA-Volumenindex	Repräsentiert die Langzeitwirkung erhöhter linksventrikulärer Füllungsdrücke auf das LA. Ein erhöhter LAVI ist ein unabhängiger Prädiktor für das Vorkommen von Vorhofflimmern, ischämischem Myokardinfarkt, Herzdekompensation und Tod [97].	> 34 ml/m ²

Die mitrale Geschwindigkeit E beschreibt die Geschwindigkeit des Blutflusses in der frühen Diastole [26]. Dieser Parameter korreliert bei einer reduzierten LVEF und Kardiomyopathie besser mit linksventrikulären Füllungsdrücken, linksventrikulären Funktionseinschränkungen und der Prognose als die LVEF [26]. Ist die LVEF jedoch > 50 %, verliert E diese signifikante Korrelation zum linksventrikulären Füllungsdruck [26]. E sinkt physiologisch mit zunehmendem Alter [26].

Für die mitrale, spätdiastolische Blutflussgeschwindigkeit A gelten ähnliche Limitationen wie für E [26]. A steigt mit zunehmendem Patientenalter und ist somit altersabhängig [26]. Bei Patienten mit Vorhofflimmern sind E und A nicht bis nur erschwert messbar [26]. Zudem können eine Sinustachykardie oder ein AV(atrioventrikulärer)-Block ersten Grades zur Fusion von E und A führen [26]. Wenn E > 20 cm/s ist, kann A reaktiv erhöht sein [26].

Die Messung der Wandbewegungsgeschwindigkeit e' mit dem Gewebedoppler wird bei Patienten mit schlechter linksventrikulärer Relaxation kaum durch linksventrikuläre Füllungsdrücke beeinflusst und ist somit weniger von der Last des LV abhängig als herkömmliche dopplersonografische Parameter [26]. Bei Patienten mit KHK, Erkrankungen des Perikards sowie Mitralklappenersatz oder Mitralklappenrekonstruktionen können die Messergebnisse ungenau sein [26]. Um exakte Messgenauigkeit zu gewährleisten, muss an mindestens zwei Punkten gemessen und ihre unterschiedlichen, von der Messlokation abhängigen Cut-off-Werte berücksichtigt werden [26]. Mit zunehmendem Alter nimmt die Wandbewegungsgeschwindigkeit ab [26].

Anhand des E/e'-Verhältnisses kann auf den linksventrikulären Füllungsdruck geschlossen werden [26]. Ist das Verhältnis < 8 , kann i. d. R. von normalem Druck ausgegangen werden [26]. Beträgt der errechnete Wert > 14 , ist er mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit pathologisch erhöht [26]. Da der Wert durch Klappenverkalkungen und andere Faktoren beeinflusst wird, können Werte zwischen 8 und 14 nicht eindeutig als pathologisch oder physiologisch definiert werden [26]. Werte > 14 gelten unabhängig von Alter oder Komorbiditäten des Patienten als pathologisch [26]. Im Vergleich zu E/A oder e' ist das E/e'-Verhältnis weniger altersabhängig, weshalb es sich zur Nutzung eines allgemeingültigen Algorithmus wie in Abbildung 1 besser eignet [26]. In den Korrelationsanalysen der vorgelegten Arbeit wurde dennoch eine signifikante Korrelation zwischen Patientenalter und E/e' ermittelt. Eine weitere signifikante Korrelation bestand zwischen E/e' und dem LAVI. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen einer großen koreanischen Kohortenstudie mit 2075 nierenkranken Patienten. Hier korrelierte E/e' signifikant mit höherem Alter und Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus und der Einnahme von Herzinsuffizienzmedikamenten [85]. Weiter war E/e' signifikant mit renalen Ereignissen (Senkung der eGFR $> 50\%$ des Ursprungswertes, Dopplung des Kreatininwertes, Dialyse/Transplantation) assoziiert [85].

Mithilfe der TR-Jet-Geschwindigkeit wird indirekt der Druck im pulmonalen Gefäßsystem während der Systole erfasst [26]. Ist die Geschwindigkeit beschleunigt, spricht dies für einen erhöhten Druck in der Pulmonalarterie (PA), was wiederum einen erhöhten LAP bedeutet [26].

Der LAVI gibt Information über Druck- und Strukturveränderungen des LV und ist ein klassischer Parameter zur Evaluation der linksventrikulären diastolischen Funktion des Herzens [26]. Da der LAVI i. d. R. erst nach einer Langzeitbelastung erhöht ist, können auch Rückschlüsse auf die Chronizität der Erkrankung gezogen werden [26]. Die Erweiterung des LA kann bei Bradykardie, batrialen Herztransplantationen, Vorhofflimmern oder -flattern oder Erkrankungen der Mitralklappe trotz normaler linksventrikulärer Funktion auftreten [26]. Bei Leistungssportlern ist ein vergrößerter LAVI physiologisch [26].

In unserer Analyse unterschieden sich die echokardiografischen Parameter LAVI, E/e' und LVMI im Vergleich zwischen den KDIGO-GFR-Stadien signifikant: Je eingeschränkter die Nierenfunktion, umso pathologischer waren die Messwerte.

4.2.3.5 Empfehlungen der ASE und EACVI zur echokardiografischen Beurteilung der erhaltenen linksventrikulären Funktion (2016), angewandt bei Nierengesunden

In der multizentrischen Kohortenstudie ICAS-HF („Ibraraki Cardiovascular Assessment Study – Heart Failure“) von Machino-Ohtsuka *et al.* konnte die prognostische Relevanz der empfohlenen Diagnosekriterien zur diastolischen Dysfunktion bei Nierengesunden gezeigt werden [98]. Das Risiko bezüglich der definierten Endpunkte „kardiovaskuläre Mortalität“ und „Hospitalisation aufgrund kardialer Dekompensation“ war signifikant erhöht für die Gruppe mit diastolischer Dysfunktion Grad III, im Vergleich zu Patienten ohne diastolische Dysfunktion und Patienten mit einer Dysfunktion Grad I und II [98].

Vor Publikation der Empfehlungen der ASE und EACVI wurden bereits höheres Alter (HR 1,59 [95 %-KI 1,34–1,89]; $p < 0,001$), Diabetes mellitus (HR 1,69 [95 %-KI 1,20–2,38]; $p = 0,002$), COPD („chronic obstructive pulmonary disease“, chronisch obstruktive Lungenerkrankung) (HR 1,61 [95 %-KI 1,13–2,28]; $p = 0,008$), Status nach zerebraler Ischämie (HR 3,59 [95 %-KI 2,10–6,12]; $p < 0,001$) oder ein aktives Krebsleiden (HR 2,46 [95 %-KI 1,66–5,63]; $p < 0,001$) sowie eine Hyponatriämie (HR 2,23 [95 %-KI 1,59–3,10]; $p < 0,001$) als signifikante Prädiktoren der 5-Jahres-Mortalität beschrieben [61], [99], [100]. Weiter wurde eine verminderte eGFR (HR 1,14 [95 %-KI 1,05–1,25]; $p = 0,001$) als signifikanter Prädiktor für die 5-Jahres-Mortalität identifiziert [61], [99], [100]. Die Prognose eines Patienten mit HFpEF verschlechtert sich dabei drastisch bei einer Koinzidenz mit CKD im Hinblick auf die Endpunkte „Gesamtmortalität“ oder „Hospitalisation aufgrund von kardialer Dekompensation“ [101].

In unseren Analysen (Abbildung 3) liegt bei CKD-Patienten die Prävalenz der HFpEF bei 7 %, während bei 24 % eine diastolische Dysfunktion nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Insgesamt haben HFpEF-Patienten mit CKD höhere Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten als Patienten ohne CKD [102]. Auch in unserer Analyse war die Diagnose „diastolische Dysfunktion“ signifikant mit den Endpunkten „kardiale Dekompensation“, „kardiale Dekompensation und Tod jedweder Genese“ und „kardiovaskuläre Ereignisse und Tod jedweder Genese“ assoziiert, wobei die Assoziation erst nach Korrektur für NT-proBNP verschwand.

In verschiedenen Studien wurde eine vergleichbare Gesamtmortalität zwischen HFpEF- und HFrEF-Patienten ohne CKD beobachtet [103], [104]. Die Erkenntnisse vorstehender Kaplan-Meier-Analysen bei CKD-Patienten in Bezug auf den Endpunkt „Tod jedweder Genese“ bestätigen diese Annahme. Die Ereignisrate in der Nachbeobachtungszeit ist bei der Gruppe mit HFrEF nur minimal höher als bei den Patienten mit HFpEF.

In den Überlebensanalysen dieser Arbeit konnten für die Endpunkte „kardiale Dekompensation“ und „Tod jedweder Genese“ sowie den kombinierten Endpunkt „kardiale Dekompensation und Tod jedweder Genese“ signifikant höhere Ereignisraten in dem Patientenkollektiv mit gesicherter diastolischer Dysfunktion im Vergleich zu den Gruppen ohne kardiale Funktionseinschränkung dargestellt werden.

Diese Ergebnisse sind in Einklang mit anderen epidemiologischen Studien, welche die diastolische Dysfunktion bei CKD untersucht haben [65], [101], [105]. Die Diagnose der diastolischen Dysfunktion wurde hierbei allerdings anhand anderer Diagnosekriterien gestellt, welche sich an ältere Empfehlungen der ASE anlehnen [65], [101], [105]. Hier zeigen sich signifikant häufiger CVE und eine höhere Gesamtmortalität als bei Patienten ohne diastolische Dysfunktion [105], [65], [101]. In einer polnischen Kohortenstudie, welche nierengesunde Patienten mit diastolischer Dysfunktion und nierenkranke Patienten mit diastolischer Dysfunktion verglich, wurde gezeigt, dass bei nierenkranken Patienten stattgehabte Myokardinfarkte signifikant häufiger sind als bei nierengesunden ($p = 0,045$) [86]. Unger *et al.* publizierten 2015 im „European Journal of Heart Failure“, dass eine reduzierte eGFR in Kombination mit HFpEF mit einem signifikant schlechteren Outcome bezüglich Hospitalisierung bei kardialer Dekompensation oder kardiovaskulären Ereignissen einhergeht [101].

4.3 Zusammenfassung und Ausblick

Ursprünglich basierte die These dieser Arbeit darauf, dass der einfache Algorithmus mit nur vier echokardiografischen Variablen zu einer drastischen Überdiagnostik einer diastolischen Dysfunktion bei CKD-Patienten führen würde. Diese Hypothese trifft nicht zu. Auch in anderen CKD-Kohorten lag die Prävalenz der HFpEF bei 10 % (in dieser Analyse bei 7 %) [105]. Genaue Zahlen zur Prävalenz der HFpEF bei CKD-Patienten durch validierte, invasive Diagnostikverfahren sind jedoch nicht zu finden. Im Rahmen dieser Dissertationsschrift konnte vielmehr gezeigt werden, dass sich der

Algorithmus als Prädiktionswerkzeug für CVE, kardiale Dekompensation und Tod jedweder Genese in der klinischen Betreuung von CKD-Patienten der KDIGO-GFR-Stadien G2–4 eignet.

In Bezug auf die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation und kardiovaskulärer Ergebnisse sowie den zusammengesetzten Endpunkt zeigte sich bei der Gruppe „diastolische Dysfunktion“ eine signifikant höhere Ereignisrate als bei den Gruppen „unklar/indeterminate“ und „keine diastolische Dysfunktion“ ($p < 0,001$). Weiter zeigten sie auch mehr Ereignisse bei der Gruppe „unklar/indeterminate“ als bei der Gruppe „keine diastolische Funktionsstörung“ ($p < 0,001$). Auch nach Adjustierung für patientenspezifische Daten wie Alter und Geschlecht sowie eGFR und Albuminurie bleiben die Endpunkte nach der Einteilung nach den echokardiografischen Parametern signifikant.

Insbesondere im Hinblick auf die neu geschaffenen Möglichkeiten der medikamentösen Therapie der HFpEF ist deren adäquate Diagnostik unumgänglich. In der Vergangenheit konnten keine großen Interventionsstudien eine medikamentöse Prognoseverbesserung bei HFpEF zeigen, sodass über lange Zeit die Leitlinien nur die Einnahme von Diuretika zur Verbesserung der Symptomatik empfahlen [23], [106].

Seit der Veröffentlichung der EMPEROR-Preserved-Studie („Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction“) und der DELIVER-Studie („Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure“) liegen uns nun erstmals auch randomisierte kontrollierte Daten vor, die auch bei HFpEF durch die Einnahme eines SGLT-II-Inhibitors („sodium dependent glucose co-transporter“) auf eine Prognoseverbesserung im Hinblick auf die Endpunkte „Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz“ und „Tod kardiovaskulärer Ursache“ hinweisen [107], [108]. Dies gilt auch für Patienten, die an einer CKD leiden, und ist unabhängig von einem zugrunde liegenden Diabetes mellitus als relevante Komorbidität [107], [108]. Entsprechend dieser neuen Daten wurden die Herzinsuffizienzleitlinien 2023 überarbeitet [109]. Weiterhin bleibt abzuwarten, inwieweit Endpunktstudien für GLP1 Rezeptor-Agonisten und für den nicht steroidalen Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist Finerenon die Prognose für HFpEF Patienten verbessern können. (Stand Juli 2024)

Diese neueren pharmakologischen Kenntnisse und Möglichkeiten berücksichtigend, fehlen weiterhin detailliertere Kenntnisse zur Diagnostik der HFpEF bei der Hochrisikogruppe der chronisch Nierenkranken. Die vorgelegte Arbeit lässt noch Spielraum für weitere Untersuchungen des echokardiografischen Diagnosealgorithmus der ASE und EACVI bei CKD. Zum einen stellt sich die Frage, ob die prognostische Aussagekraft bezüglich der echokardiografischen Gruppeneinteilung auch differenziert auf die einzelnen CKD-Stadien (KDIGO G2–4) erhalten bleibt. Zudem wäre zu analysieren, ob Patienten mit vier pathologischen Messwerten eine signifikant schlechtere Prognose haben als Patienten mit drei pathologischen Parametern, da diese in unserer Einteilung alle in die Gruppe „diastolische Dysfunktion“ fallen. Im selben Zuge wäre zu untersuchen, ob Patienten mit vier normwertigen Parametern eine bessere Prognose aufweisen als Patienten, bei denen nur ein Wert pathologisch ist.

Zusammenfassend kann unter Berücksichtigung möglicher Messungenauigkeiten aufgrund individueller Patienteneigenschaften die Diagnostik einer diastolischen Dysfunktion anhand des Algorithmus der ASE und EACVI [26] empfohlen werden.

Im klinischen Alltag besteht weiterhin das Problem der eingeschränkten Therapieoptionen. Auf weitere Medikamentenklassen zur besseren, evidenzbasierten Therapie dieser Patienten ist in Zukunft zu hoffen.

4.4 Limitationen

Alle Analysen wurden ausschließlich mit Patienten der CKD-KDIGO-GFR-Stadien G2–4 durchgeführt, weshalb nur Aussagen zur prognostischen Relevanz bei Patienten dieses Stadiums der CKD getroffen werden können. Patienten mit ESRD wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Zudem ist die Teilnehmeranzahl der „CARE FOR HOME“-Studie begrenzt. Zu Baseline wurden keine NYHA-Stadien erhoben, sodass klinisch keine Klassifizierung der Symptomschwere vorgenommen werden kann bzw. diesbezüglich keine Auswertung erfolgte.

Im Rahmen der „CARE FOR HOME“-Studie wurden alle echokardiografischen Untersuchungen durch denselben Untersucher am selben Gerät durchgeführt. Dies ermöglichte eine bessere Vergleichbarkeit der einzelnen Daten. Jedoch stellt sich die Frage, inwiefern eine untersucher- und gerätbedingte Messvarianz einen Einfluss auf die

prognostische Bedeutung des Algorithmus hat. Zwar wird durch Nagueh *et al.* postuliert, dass die Erhebung der Messwerte – unabhängig von Untersucher und Gerät – leicht und vergleichbar ist, jedoch kann diese Feststellung anhand dieser Arbeit nicht überprüft werden. Auf eine Messung unter Belastung oder eine invasive Messung, wie beispielsweise ein Rechtsherzkatheter zur Objektivierung gewisser Messdaten bzw. zur weiteren Differenzierung der Gruppe „unklar/indeterminate“, wurde im Rahmen der „CARE FOR HOME“-Studie komplett verzichtet. Auch wurde nicht weiterführend in diastolische Herzinsuffizienz Grad I, II und III unterschieden.

Zur Bestimmung der Nierenfunktion wurde in der „CARE FOR HOME“-Studie die eGFR verwendet, da dieses Verfahren für die Erhebung der epidemiologischen Daten einfacher ist als direkte Messverfahren wie etwa die Inulin-Clearance oder nuklearmedizinische Clearance-messungen. Zu Beginn der „CARE FOR HOME“-Studie wurde die MDRD-Formel als die genaueste Schätzformel erachtet, weshalb sie in der dargelegten Arbeit weiterhin angewandt wurde.

Literaturverzeichnis

- [1] K. T. Mills *et al.*, “A systematic analysis of world-wide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010,” *Kidney Int.*, vol. 88, no. 5, pp. 950–957, 2016, doi: 10.1038/ki.2015.230.A.
- [2] L. A. Inker *et al.*, “KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 63, no. 5, pp. 713–735, 2014, doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
- [3] T. Lancet, “The global issue of kidney disease,” *Lancet*, vol. 382, no. 9887, p. 101, 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)61545-7.
- [4] C. P. Kovesdy, “Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022,” *Kidney Int. Suppl.*, vol. 12, no. 1, pp. 7–11, 2022, doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
- [5] E. A. Al-Shdaifat and M. R. A. Manaf, “The economic burden of hemodialysis in Jordan,” *Indian J. Med. Sci.*, vol. 67, no. 5, pp. 103–116, 2013, doi: 10.4103/0019-5359.122734.
- [6] A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan, C. E. McCulloch, and C. Hsu, “Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 13, pp. 1296–1305, 2004, doi: 10.1056/nejmoa041031.
- [7] P. Muntner, J. He, L. Hamm, C. Loria, and P. K. Whelton, “Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 13, no. 3, pp. 745–753, 2002, doi: 10.1681/asn.v133745.
- [8] N. B. Shulman, C. E. Ford, and I W. D. Hal, “Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function,” *Hypertension*, vol. 13, no. Suppl 5, pp. I180–I193, 1989, doi: S0002-8703(10)01005-7 [pii]r10.1016/j.ahj.2010.10.037.
- [9] V. Cachafeiro, M. Goicochea, S. G. De Vinuesa, P. Oubña, V. Lahera, and J. Lño, “Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease

- and cardiovascular disease,” *Kidney Int.*, vol. 74, no. SUPPL. 111, 2008, doi: 10.1038/ki.2008.516.
- [10] R. Blu, P. Hotel, and U. Kingdom, “KDIGO Controversies Conference Cardiovascular Disease in CKD: What is it and what can we do about it? Breakout Group # 1: Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction,” pp. 18–20, 2010.
- [11] M. Tonelli *et al.*, “Comorbidity as a driver of adverse outcomes in people with chronic kidney disease,” *Kidney Int.*, vol. 88, no. 4, pp. 859–866, 2015, doi: 10.1038/ki.2015.228.
- [12] A. A. House *et al.*, “Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference,” *Kidney Int.*, vol. 95, no. 6, pp. 1304–1317, 2019, doi: 10.1016/j.kint.2019.02.022.
- [13] S. D. S. Fraser *et al.*, “The burden of Comorbidity in people with chronic kidney disease stage 3: A cohort study,” *BMC Nephrol.*, vol. 16, no. 1, 2015, doi: 10.1186/s12882-015-0189-z.
- [14] O. Chioncel *et al.*, “Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 19, no. 12, pp. 1574–1585, 2017, doi: 10.1002/ejhf.813.
- [15] F. A. McAlister *et al.*, “Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction impact of the new chronic kidney disease-epidemiology collaboration group formula,” *Circ. Hear. Fail.*, vol. 5, no. 3, pp. 309–314, 2012, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966242.
- [16] I. Löfman, K. Szummer, U. Dahlström, T. Jernberg, and L. H. Lund, “Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 19, no. 12, pp. 1606–1614, 2017, doi: 10.1002/ejhf.821.
- [17] M. Genet, L. C. Lee, B. Baillargeon, J. M. Guccione, and E. Kuhl, “Modeling Pathologies of Diastolic and Systolic Heart Failure,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 44,

- no. 1, pp. 112–127, 2016, doi: 10.1007/s10439-015-1351-2.
- [18] E. Paoletti, D. Bellino, P. Cassottana, D. Rolla, and G. Cannella, “Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 46, no. 2, pp. 320–327, 2005, doi: 10.1053/j.ajkd.2005.04.031.
- [19] G. A. Stewart *et al.*, “Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy,” *Kidney Int.*, vol. 67, no. 1, pp. 217–226, 2005, doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00072.x.
- [20] E. Paoletti *et al.*, “Associations of left ventricular hypertrophy and geometry with adverse outcomes in patients with CKD and hypertension,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 11, no. 2, pp. 271–279, 2016, doi: 10.2215/CJN.06980615.
- [21] K. U. Eckardt *et al.*, “Left ventricular geometry predicts cardiovascular outcomes associated with anemia correction in CKD,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 20, no. 12, pp. 2651–2660, 2009, doi: 10.1681/ASN.2009060631.
- [22] A. Kottgen *et al.*, “Reduced Kidney Function as a Risk Factor for Incident Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC),” pp. 1307–1315, 2002, doi: 10.1681/ASN.2006101159.
- [23] T. A. McDonagh *et al.*, “2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure,” *Eur. Heart J.*, vol. 42, no. 36, pp. 3599–3726, 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [24] P. Ponikowski *et al.*, “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure,” *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200m, 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [25] Y. Iwanaga and S. Miyazaki, “Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers,” *Circ. J.*, vol. 74, no. 7, pp. 1275–1282, 2010, doi: 10.1253/circj.cj-10-0444.
- [26] S. F. Nagueh *et al.*, “Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 29, no. 4, pp. 277–314, 2016, doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

- [27] W. J. Paulus *et al.*, “How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology,” *Eur. Heart J.*, vol. 28, no. 20, pp. 2539–2550, 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehm037.
- [28] K. Untersteller *et al.*, “NT-proBNP and echocardiographic parameters for prediction of cardiovascular outcomes in patients with CKD stages G2–G4,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 11, no. 11, pp. 1978–1988, 2016, doi: 10.2215/CJN.01660216.
- [29] L. Bauer *et al.*, “Best Albuminuria Measurement to Predict Cardiovascular and Renal Events,” *Am. J. Nephrol.*, vol. 43, no. 5, pp. 383–388, 2016, doi: 10.1159/000446483.
- [30] S. Seiler *et al.*, “The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calciumphosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation,” *Eur. Heart J.*, vol. 32, no. 21, pp. 2688–2696, 2011, doi: 10.1093/eurheartj/ehr215.
- [31] S. Seiler *et al.*, “Associations of FGF-23 and sklotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2–4,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 9, no. 6, pp. 1049–1058, 2014, doi: 10.2215/CJN.07870713.
- [32] O. S. Grün *et al.*, “Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney allow a selective assessment of chronic kidney injury?,” *Radiology*, vol. 264, no. 3, pp. 894–902, 2012, doi: 10.1148/radiol.12111533.
- [33] F. Flügge, “Adiponektin-Subfraktionen und kardiovaskuläre Morbidität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung,” 2011.
- [34] K. S. Rogacev *et al.*, “Lower Apo A-I and lower HDL-C levels are associated with higher intermediate CD14++CD16+ monocyte counts that predict cardiovascular events in chronic kidney disease,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 34, no. 9, pp. 2120–2127, 2014, doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304172.
- [35] K. S. Rogacev *et al.*, “CD14++CD16+ monocytes independently predict cardiovascular events: A cohort study of 951 patients referred for elective

- coronary angiography," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 16, pp. 1512–1520, 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.019.
- [36] K. S. Rogacev *et al.*, "PCSK9 plasma concentrations are independent of GFR and do not predict cardiovascular events in patients with decreased GFR," *PLoS One*, vol. 11, no. 1, pp. 1–14, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0146920.
- [37] K. S. Rogacev *et al.*, "Immunosuppression and monocyte subsets," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 30, no. 1, pp. 143–153, 2015, doi: 10.1093/ndt/gfu315.
- [38] C. S. Lennartz *et al.*, "External validation of the kidney failure risk equation and re-calibration with addition of ultrasound parameters," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 11, no. 4, pp. 609–615, 2016, doi: 10.2215/CJN.08110715.
- [39] A. M. Zawada *et al.*, "Comparison of two different strategies for human monocyte subsets gating within the large-scale prospective CARE FOR HOME Study," *Cytom. Part A*, vol. 87, no. 8, pp. 750–758, 2015, doi: 10.1002/cyto.a.22703.
- [40] D. Bolignano *et al.*, "High estimated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage 2-4 chronic kidney disease," *Kidney Int.*, vol. 88, no. 1, pp. 130–136, 2015, doi: 10.1038/ki.2015.27.
- [41] M. Rambod *et al.*, "Association of vascular endothelial factors with cardiovascular outcome and mortality in chronic kidney disease patients: A 4-year cohort study," *Atherosclerosis*, vol. 236, no. 2, pp. 360–365, 2014, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.026.
- [42] Weltärztebund, "WMA Deklaration von Helsinki -Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen," *WMA-Generalversammlung*, vol. 35, no. 53, pp. 1–10, 2013, doi: 10.1001/jama.2013.281053.
- [43] P. J. Touboul *et al.*, "Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011)," *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 34, no. 4, pp. 290–296, 2012, doi: 10.1159/000343145.
- [44] R. M. Lang *et al.*, "Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 28, no. 1, pp. 1-39.e14, 2015, doi:

- 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- [45] W. A. Zoghbi *et al.*, “Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 30, no. 4, pp. 303–371, 2017, doi: 10.1016/j.echo.2017.01.007.
- [46] T. H. Marwick *et al.*, “Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE),” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 28, no. 7, pp. 727–754, 2015, doi: 10.1016/j.echo.2015.05.002.
- [47] B. R. Overholser and K. M. Sowinski, “Biostatistics Primer: Part 2 1,” no. February, pp. 76–84, 2008, doi: 10.1177/011542650802300176.
- [48] P. A. McCullough *et al.*, “Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: Executive summary from the eleventh consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI),” *Contrib. Nephrol.*, vol. 182, pp. 82–98, 2013, doi: 10.1159/000349966.
- [49] C. A. Herzog *et al.*, “Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO),” *Kidney Int.*, vol. 80, no. 6, pp. 572–586, 2011, doi: 10.1038/ki.2011.223.
- [50] E. Nerpin *et al.*, “The association between glomerular filtration rate and left ventricular function in two independent community-based cohorts of elderly,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 29, no. 11, pp. 2069–2074, 2014, doi: 10.1093/ndt/gfu199.
- [51] M. P. Tokmakova *et al.*, “Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study,” *Circulation*, vol. 110, no. 24, pp. 3667–3673, 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000149806.01354.BF.
- [52] G. Cerasola, E. Nardi, A. Palermo, G. Mulè, and S. Cottone, “Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: A

- review,” *J. Nephrol.*, vol. 24, no. 1, pp. 1–10, 2011, doi: 10.5301/JN.2010.2030.
- [53] R. R. Joon Yau Leong, Amir S. Patel, “乳鼠心肌提取 HHS Public Access,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 5, pp. 139–148, 2017, doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.001.Cardiorenal.
- [54] C. Faul *et al.*, “FGF23 induces left ventricular hypertrophy,” vol. 121, no. 11, pp. 4393–4408, 2011, doi: 10.1172/JCI46122.ease.
- [55] T. E. Owan and M. M. Redfield, “Epidemiology of diastolic heart failure,” *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 47, no. 5, pp. 320–332, 2005, doi: 10.1016/j.pcad.2005.02.010.
- [56] M. Fischer *et al.*, “Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample,” *Eur. Heart J.*, vol. 24, no. 4, pp. 320–328, 2003, doi: 10.1016/S0195-668X(02)00428-1.
- [57] F. P. Brouwers *et al.*, “Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND,” *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 19, pp. 1424–1431, 2013, doi: 10.1093/eurheartj/ehs066.
- [58] L. Caruana, M. C. Petrie, A. P. Davie, and J. J. V McMurray, “General practice Do patients with suspected heart failure and A prospective descriptive study,” *Gen. Pract.*, vol. 321, no. July, 2000.
- [59] C. S. P. Lam, E. Donal, E. Kraigher-Krainer, and R. S. Vasan, “Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 13, no. 1, pp. 18–28, 2011, doi: 10.1093/eurjhf/hfq121.
- [60] K. S. Shah *et al.*, “Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 70, no. 20, pp. 2476–2486, 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
- [61] C. Tribouilloy *et al.*, “Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: A 5 year prospective population-based study,” *Eur. Heart J.*, vol. 29, no. 3, pp. 339–347, 2008, doi: 10.1093/eurheartj/ehm554.

-
- [62] A. A. Oktay, J. D. Rich, and S. J. Shah, "The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction," *Curr. Heart Fail. Rep.*, vol. 10, no. 4, pp. 401–410, 2013, doi: 10.1007/s11897-013-0155-7.
- [63] S. J. Shah, "Evolving approaches to the management of heart failure with preserved ejection fraction in patients with coronary artery disease," *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, vol. 12, no. 1, pp. 58–75, 2010, doi: 10.1007/s11936-009-0060-2.
- [64] T. Ogawa and K. Nitta, "Clinical Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Chronic Kidney Disease," *Contrib. Nephrol.*, vol. 195, no. Lv, pp. 81–91, 2018, doi: 10.1159/000486938.
- [65] T. A. Mavrakanas, A. Khattak, W. Wang, K. Singh, and D. M. Charytan, "Association of Chronic Kidney Disease with Preserved Ejection Fraction Heart Failure Is Independent of Baseline Cardiac Function," *Kidney Blood Press. Res.*, vol. 44, no. 5, pp. 1247–1258, 2019, doi: 10.1159/000502874.
- [66] G. C. Society, "Therapie der chronischen."
- [67] J. E. Sanderson *et al.*, "How to diagnose diastolic heart failure : a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology," pp. 2539–2550, 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehm037.
- [68] U. Laufs *et al.*, "Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz," *Kardiologe*, vol. 11, no. 3, pp. 183–192, 2017, doi: 10.1007/s12181-017-0143-3.
- [69] K. Swedberg *et al.*, "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005)," *Eur. Heart J.*, vol. 26, no. 11, pp. 1115–1140, 2005, doi: 10.1093/eurheartj/ehi204.
- [70] The Criteria Committee of the New York Heart Association., *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. 1994.
- [71] M. Postorino, C. Marino, G. Tripepi, and C. Zoccali, "Prognostic value of the New

- York Heart Association classification in end-stage renal disease,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 22, no. 5, pp. 1377–1382, 2007, doi: 10.1093/ndt/gfl813.
- [72] Y. Iwanaga *et al.*, “B-Type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients With Chronic Heart Failure,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 47, no. 4, pp. 742–748, 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.030.
- [73] P. A. McCullough and K. R. Sandberg, “B-type natriuretic peptide and renal disease,” *Heart Fail. Rev.*, vol. 8, no. 4, pp. 355–358, 2003, doi: 10.1023/A:1026195332025.
- [74] N. Bansal *et al.*, “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.*, vol. 26, no. 4, pp. 946–956, 2015, doi: 10.1681/ASN.2014010108.
- [75] L. Scheven *et al.*, “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.*, vol. 33, no. 18, pp. 2272–2281, 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehs163.
- [76] R. R. J. van Kimmenade *et al.*, “Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Renal Function, and Outcomes in Acute Heart Failure. Redefining the Cardiorenal Interaction?,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 48, no. 8, pp. 1621–1627, 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.056.
- [77] K. Matsushita *et al.*, “Cardiac and kidney markers for cardiovascular prediction in individuals with chronic kidney disease: The atherosclerosis risk in communities study,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 34, no. 8, pp. 1770–1777, 2014, doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303465.
- [78] I. A. Katrukha, “Human Cardiac Troponin Complex . Structure and Functions,” vol. 78, no. 13, pp. 1447–1465, 2013.
- [79] B. J. Freda, W. H. W. Tang, F. Van Lente, W. F. Peacock, and G. S. Francis, “Cardiac troponins in renal insufficiency: Review and clinical implications,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 40, no. 12, pp. 2065–2071, 2002, doi: 10.1016/S0735-1097(02)02608-6.

-
- [80] S. F. Nagueh *et al.*, “Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography,” 2009, doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023.
- [81] D. Playford *et al.*, “Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: The National Echo Database Australia (NEDA),” *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 22, no. 5, pp. 505–515, 2021, doi: 10.1093/ehjci/jeaa253.
- [82] V. C. C. Wu *et al.*, “Association of Echocardiographic Parameter E/e’ With Cardiovascular Events in a Diverse Population of Inpatients and Outpatients With and Without Cardiac Diseases and Risk Factors,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 36, no. 3, pp. 284–294, 2023, doi: 10.1016/j.echo.2022.10.016.
- [83] A. S. P. Sharp *et al.*, “Tissue Doppler E/E’ ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: An ASCOT substudy,” *Eur. Heart J.*, vol. 31, no. 6, pp. 747–752, 2010, doi: 10.1093/eurheartj/ehp498.
- [84] Y. W. Liu *et al.*, “The role of echocardiographic study in patients with chronic kidney disease,” *J. Formos. Med. Assoc.*, vol. 114, no. 9, pp. 797–805, 2015, doi: 10.1016/j.jfma.2015.06.009.
- [85] E. Kang *et al.*, “Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Progression of Chronic Kidney Disease: Analysis of KNOW-CKD Data,” *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 11, no. 13, 2022, doi: 10.1161/JAHA.122.025554.
- [86] K. Romejko, A. Rymarz, K. Szamotulska, Z. Bartoszewicz, T. Rozmyslowicz, and S. Niemczyk, “Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Chronic Kidney Disease Patients Not Treated with Dialysis,” *Nutrients*, vol. 14, no. 21, pp. 1–13, 2022, doi: 10.3390/nu14214664.
- [87] R. N. Foley *et al.*, “Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy,” *Kidney Int.*, vol. 47, no. 1, pp. 186–192, 1995, doi: 10.1038/ki.1995.22.
- [88] G. M. London *et al.*, “Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: Follow-up of an interventional study,” *J. Am.*

- Soc. Nephrol.*, vol. 12, no. 12, pp. 2759–2767, 2001, doi: 10.1681/asn.v12i122759.
- [89] A. Y. M. Wang *et al.*, “Troponin T, left ventricular mass, and function are excellent predictors of cardiovascular congestion in peritoneal dialysis,” *Kidney Int.*, vol. 70, no. 3, pp. 444–452, 2006, doi: 10.1038/sj.ki.5001605.
- [90] S. C. Chen *et al.*, “Echocardiographic parameters are independently associated with rate of renal function decline and progression to dialysis in patients with chronic kidney disease,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 6, no. 12, pp. 2750–2758, 2011, doi: 10.2215/CJN.04660511.
- [91] R. Krishnasamy *et al.*, “The association between left ventricular global longitudinal strain, renal impairment and all-cause mortality,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 29, no. 6, pp. 1218–1225, 2014, doi: 10.1093/ndt/gfu004.
- [92] C. Zoccali *et al.*, “Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: Prognostic value of left ventricular hypertrophy progression,” *Kidney Int.*, vol. 65, no. 4, pp. 1492–1498, 2004, doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00530.x.
- [93] S. H. Barberato and R. Pecoits Filho, “Valor prognóstico do índice do volume do átrio esquerdo em pacientes em hemodiálise,” *Arq. Bras. Cardiol.*, vol. 88, no. 6, pp. 568–575, 2007, doi: 10.1590/s0066-782x2007000600004.
- [94] L. Hee *et al.*, “Left atrial volume and adverse cardiovascular outcomes in unselected patients with and without ckd,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 9, no. 8, pp. 1369–1376, 2014, doi: 10.2215/CJN.06700613.
- [95] K. Untersteller *et al.*, “Validation of echocardiographic criteria for the clinical diagnosis of heart failure in chronic kidney disease,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 33, no. 4, pp. 653–660, 2018, doi: 10.1093/ndt/gfx197.
- [96] L. S. Chawla *et al.*, “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.*, vol. 63, no. 13, pp. 1246–1252, 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.020.
- [97] W. P. Abhayaratna *et al.*, “Left Atrial Size. Physiologic Determinants and Clinical

- Applications,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 47, no. 12, pp. 2357–2363, 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.048.
- [98] T. Machino-Ohtsuka *et al.*, “Clinical utility of the 2016 ASE/EACVI recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function in the stratification of post-discharge prognosis in patients with acute heart failure,” *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 20, no. 10, pp. 1129–1137, 2019, doi: 10.1093/ehjci/jez082.
- [99] R. S. Bhatia *et al.*, “Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 3, pp. 260–269, 2006, doi: 10.1056/nejmoa051530.
- [100] T. E. Owan, D. O. Hodge, R. M. Herges, S. J. Jacobsen, V. L. Roger, and M. M. Redfield, “Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 3, pp. 251–259, 2006, doi: 10.1056/nejmoa052256.
- [101] E. D. Unger *et al.*, “Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 18, no. 1, pp. 103–112, 2016, doi: 10.1002/ejhf.445.
- [102] S. J. Shah *et al.*, “Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction,” *Circulation*, vol. 131, no. 3, pp. 269–279, 2015, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
- [103] M. Senni *et al.*, “Congestive heart failure in the community: A study of all incident cases in Olmsted county, Minnesota, in 1991,” *Circulation*, vol. 98, no. 21, pp. 2282–2289, 1998, doi: 10.1161/01.CIR.98.21.2282.
- [104] G. E. Taffet, T. A. Teasdale, A. J. Bleyer, N. J. Kutka, and R. J. Luchi, “Survival of elderly men with congestive heart failure,” *Age Ageing*, vol. 21, no. 1, pp. 49–55, 1992, doi: 10.1093/ageing/21.1.49.
- [105] A. Farshid, R. Pathak, B. Shadbolt, L. Arnolda, and G. Talaulikar, “Diastolic function is a strong predictor of mortality in patients with chronic kidney disease,” *BMC Nephrol.*, vol. 14, no. 1, pp. 2–7, 2013, doi: 10.1186/1471-2369-14-280.

- [106] S. Gupta and L. Neyses, “Diuretic usage in heart failure: A continuing conundrum in 2005,” *Eur. Heart J.*, vol. 26, no. 7, pp. 644–649, 2005, doi: 10.1093/eurheartj/ehi176.
- [107] S. D. Anker *et al.*, “Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 385, no. 16, pp. 1451–1461, 2021, doi: 10.1056/nejmoa2107038.
- [108] S. D. Solomon *et al.*, “Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 387, no. 12, pp. 1089–1098, 2022, doi: 10.1056/nejmoa2206286.
- [109] T. A. McDonagh *et al.*, “2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure,” *Eur. Heart J.*, vol. 44, no. 37, pp. 3627–3639, 2023, doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnosestellung einer diastolischen Dysfunktion</i>	<i>17</i>
<i>Abbildung 2: Quantitative Verteilung der Studienteilnehmer.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 3: Quantitative Verteilung der Studienteilnehmer inklusive Patienten mit systolischer Dysfunktion</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 4: Primärer Endpunkt: stationäre Aufnahme aufgrund einer kardialen Dekompensation.....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 5: Sekundärer Endpunkt: kardiovaskuläre Ereignisse</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 6: Sekundärer Endpunkt: Tod jedweder Genese.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 7: Sekundärer Endpunkt: stationäre Aufnahme aufgrund einer kardialen Dekompensation und Tod jedweder Genese</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 8: Sekundärer Endpunkt: kardiovaskuläre Ereignisse und Tod jedweder Genese.....</i>	<i>42</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Stadieneinteilung CKD nach KDIGO.....</i>	<i>8</i>
<i>Tabelle 2: Probenentnahmen und Parameter.....</i>	<i>10</i>
<i>Tabelle 3: Abkürzungen gemessener echokardiografischer Werte</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle 4: Patientencharakteristika, eingeteilt nach KDIGO-GFR-Stadien G2, G3a, G3b und G4</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 5: Korrelation nach Pearson von Alter, eGFR, CVE, Raucheranamnese und BMI mit CVE- und CKD-relevanten Parametern</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 6: Korrelation nach Pearson von Blutdruck, Cholesterin, CRP, NT-proBNP und Albuminurie mit CVE- und CKD-relevanten Parametern</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 7: Korrelation nach Pearson von den echokardiografischen Werten E/e', LAVI, LVEF und LVMI mit CVE- und CKD-relevanten Parametern</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 8: Quantitative Verteilung der Studienteilnehmer.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 9: Cox-Regressions-Analysen für primäre und sekundäre Endpunkte</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 10: Symptome und klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 11: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 12: Herzinsuffizienzklassifikation der AHA.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 13: Auswahl und Zusammenstellung von Studien zur prognostischen Aussagekraft echokardiografischer Parameter bei nierenkranken Patienten</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 14: Echokardiografische Parameter der ASE/EACVI-Empfehlungen.....</i>	<i>59</i>

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Insbesondere gilt mein Dank meiner Betreuerin und Doktormutter Dr. Insa Emrich, die meine Doktorarbeit unzählige Male durchgelesen und ihre Verbesserungsvorschläge geäußert hat. Der Dank gilt auch Prof. Gunnar Heine für die Möglichkeit, diese Dissertationsarbeit zu verfassen und Teil der „CARE FOR HOME-Studie“ zu sein.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Familie und meinem Partner, die mich insbesondere mental bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben und sowohl bei Freude als auch bei Frust an meiner Seite waren.

Vielen Dank!

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.