

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I / Abteilung für Nephrologie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Einfluss der kardialen Biomarker N-terminales pro Brain natriuretisches
Peptid und kardiales Troponin T auf plötzlichen Herztod, Schlaganfall,
Myokardinfarkt und Gesamtmortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus
Typ 2 an der Hämodialyse**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Flurina Arquint

aus Zernez, Schweiz

Würzburg, März 2012

Referent: Prof. Dr. med. C. Wanner

Korreferent: Prof. Dr. med. P. Heuschmann

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Dezember 2012

Die Promovendin ist Ärztin

INHALTSVERZEICHNIS

I	EINLEITUNG	1
I.1	Kardiale Biomarker	1
I.1.1	Funktion und Bedeutung von NT-proBNP	1
I.1.2	Funktion und Bedeutung von cTnT	4
I.2	Spezielle Befundkonstellation bei Dialysepatienten hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren	6
I.2.1	Crosstalk zwischen Herz und Niere	6
I.2.2	Traditionelle und Dialyse-spezifische kardiovaskuläre Risikofaktoren ..	7
I.2.3	Diabetes mellitus als zusätzlicher Risikofaktor	9
I.3	Plötzlicher Herztod	11
I.4	Schlaganfall	11
I.5	Myokardinfarkt	12
I.6	Zielsetzung der Arbeit	13
II	MATERIAL UND METHODEN	15
II.1	Die Deutsche Diabetes und Dialyse Studie	15
II.1.1	Studiendesign	15
II.1.2	Patientenkollektiv	16
II.1.2.1	Einschlusskriterien	16
II.1.2.2	Ausschlusskriterien	16
II.1.3	Definition der Endpunkte	17
II.1.3.1	Definition des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes	17
II.1.3.2	Definition der sekundären Endpunkte	18
II.2	Biomarker	19
II.2.1	Blutproben	19
II.2.2	Messverfahren der Biomarker	20
II.3	Statistik	20
III	ERGEBNISSE	23
III.1	Allgemeines	23
III.2	NT-proBNP und seine Wirkung auf plötzlichen Herztod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und die Gesamtmortalität	23
III.2.1	Patientencharakteristika	23
III.2.2	Assoziation zwischen baseline NT-proBNP und den Endpunkten	26
III.2.2.1	Kaplan-Meier-Kurven	26
III.2.2.2	Cox Regressionsanalyse	31
III.2.2.3	Einfluss von Komorbiditäten	34
III.2.3	Änderung des baseline NT-proBNPs und Assoziation mit den Endpunkten	34
III.2.3.1	Kaplan-Meier-Kurven	34

III.2.3.2	Cox Regressionsanalyse	37
III.2.3.3	Subgruppenanalyse plötzlicher Herztod	40
III.2.4	Einfluss von Atorvastatin auf NT-proBNP	40
III.3	CTnT und seine Wirkung auf plötzlichen Herztod, Schlaganfall, den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und die Gesamtmortalität ..	41
III.3.1	Patientencharakteristika.....	41
III.3.2	Assoziation zwischen baseline cTnT und den Endpunkten	43
III.3.2.1	Kaplan-Meier-Kurven	43
III.3.2.2	Cox Regressionsanalyse	47
III.3.3.	Änderung des baseline cTnTs und Assoziation mit den Endpunkten .	50
III.3.3.1	Kaplan-Meier-Kurven	50
III.3.3.2	Cox Regressionsanalyse	54
III.3.4	Einfluss von Atorvastatin auf cTnT.....	57
IV	DISKUSSION.....	58
IV.1	Biomarker und Bedeutung für die Klinik.....	58
IV.1.1	Gründe für die Erhöhung der Biomarker bei Hämodialysepatienten und Diabetes mellitus Typ 2.....	58
IV.1.2	Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt und Mortalität.....	64
IV.1.3	Plötzlicher Herztod.....	74
IV.1.4	Schlaganfall	78
IV.1.5	Myokardinfarkt	79
IV.2	Limitationen.....	81
V	ZUSAMMENFASSUNG.....	82
VI	LITERATURVERZEICHNIS.....	84

I EINLEITUNG

Kardiovaskuläre Erkrankungen treten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit vermehrt auf und zählen zu den häufigsten Todesursachen.^{1,2} Die einzelnen Einflussfaktoren sind noch nicht vollständig erforscht. In der Allgemeinbevölkerung wurden zur frühen Diagnosestellung und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen bereits einige Biomarker identifiziert, darunter zählen auch N-terminales pro Brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und kardiales Troponin T (cTnT). Die Funktion und Bedeutung von NT-proBNP und cTnT bei dialysepflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als zusätzliche Risikofaktoren sollen im Folgenden weiter veranschaulicht werden.

I.1 Kardiale Biomarker

I.1.1 Funktion und Bedeutung von NT-proBNP

Das Brain natriuretische Peptid (BNP) ist ein Hormon, das hauptsächlich in Myozyten der Herzventrikel produziert wird. Es besteht aus 108 Aminosäuren und wird in Form von proBNP sezerniert, das in das aktive BNP (77-108) und das inaktive NT-proBNP (1-76) im Verhältnis 1:1 gespalten wird.³ Ursprünglich wurde BNP aus Gehirngewebe isoliert, daher der Name „Brain“; der Hauptteil des BNP's stammt jedoch aus den Herzventrikeln.⁴ Stimulus für die Freisetzung scheint eine vermehrte Wanddehnung und erhöhte Druck- und Volumenbelastung der Ventrikel zu sein. In der Niere hemmt BNP die Natriumresorption, was zu Natriuresis und Diuresis führt. Durch Dilatation der afferenten und Konstriktion der efferenten Arteriolen erhöht BNP die glomeruläre Filtrationsrate.³ Außerdem führt BNP zu peripherer Vasodilatation mit der Folge einer Verminderung des Blutdrucks und der kardialen Vorlast. Des Weiteren soll BNP als Gegenspieler des Renin-Angiotensin-

I EINLEITUNG

Aldosteron-Systems, des Sympathikus und vasokonstriktorischer Peptide komplexe neurohumorale Wirkungen haben.⁴ Es wird angenommen, dass natriuretische Peptide bis zu einem gewissen Grad auch vor Myozytentod und Fibrosierung schützen.⁴ Die Clearance von BNP erfolgt teilweise über einen am Gefäßendothel und im Nierenparenchym lokalisierten Rezeptor für natriuretische Peptide, sowie über ubiquitär vorkommende Plasmaendopeptidasen. Im Gegensatz zu BNP soll NT-proBNP hauptsächlich durch die Niere eliminiert werden.⁵ NT-proBNP weist eine längere Halbwertszeit als BNP auf (120 versus 20 Minuten), dadurch soll die Plasmakonzentration stabiler sein.⁵ Die unterschiedliche Halbwertszeit erklärt, warum die Konzentration von NT-proBNP ungefähr sechsfach höher als die von BNP ist, trotz deren Sekretion im Verhältnis 1:1.⁶

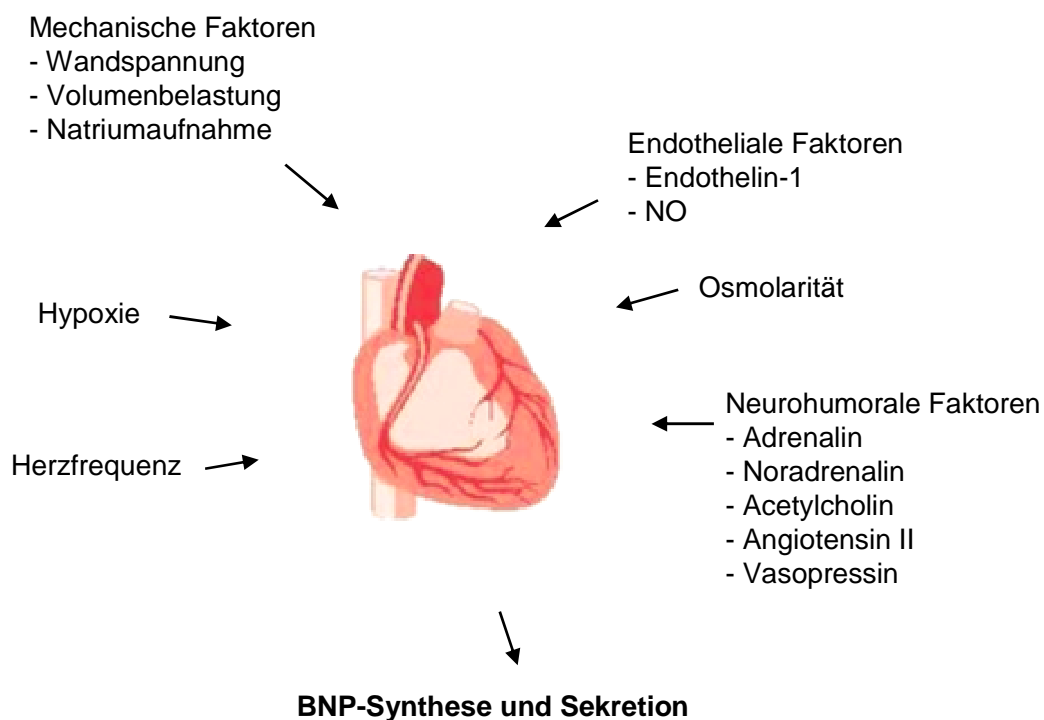


Abbildung 1: Faktoren, welche Synthese und Sekretion von BNP beeinflussen⁷

I EINLEITUNG

Brain natriuretische Peptide sind assoziiert mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in einer großen Patientenpopulation.^{8,9,10,11,12,13,14} Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse zeigte eine starke Assoziation zwischen erhöhtem BNP und NT-proBNP und nachfolgenden kardiovaskulären Ereignissen bei über 80'000 Patienten.⁸ Prognostische Aussagekraft über erhöhte Mortalität liefern Brain natriuretische Peptide außerdem bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, mit koronarer Herzkrankheit, bei plötzlichem Herztod oder auch bei Gesunden ohne vorbekannte kardiovaskuläre Erkrankungen.^{9,10,11,12,13,14,15} Des Weiteren sind Brain natriuretische Peptide bereits etablierte Biomarker in Diagnostik und Therapie-Monitoring der Herzinsuffizienz.^{16,17,18}

Bei chronischer Niereninsuffizienz ist NT-proBNP assoziiert mit koronarer Herzkrankheit und linksventrikulärer Hypertrophie.^{19,20} NT-proBNP zeigte bei Peritonealdialysepatienten einen Zusammenhang mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität.^{21,22}

Bei Hämodialysepatienten korrelierten BNP und NT-proBNP mit linksventrikulärer Hypertrophie und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion.^{23,24,25} David et al. beschrieben in einer kleinen Studie höhere NT-proBNP Werte bei dialysepflichtigen Patienten mit Herzinsuffizienz als bei Patienten ohne Herzinsuffizienz.²³ Die prognostische Aussagekraft von NT-proBNP bei Hämodialysepatienten hinsichtlich erhöhter Mortalität wurde bisher nur in einigen kleineren Studien untersucht.^{26,27,28,29} Auffallend ist, dass NT-proBNP bei fast allen dialysepflichtigen (Hämo- und Peritonealdialyse) Patienten erhöht ist.²⁶

I.1.2 Funktion und Bedeutung von cTnT

Der aus 3 Einheiten bestehende Troponin-Komplex (Troponin I, T und C) ist zusammen mit Tropomyosin auf Aktinfilamenten lokalisiert und ist essentiell für die Calcium-abhängige Regulation der Skelett- und Herzmuskelkontraktion. Die Isoformen Troponin I und T kommen fast ausschließlich im Herzgewebe vor und sind spezifisch und sensitiv für Myokardschädigung. Ein kleiner Anteil des cTnTs liegt frei im Cytosol von Myozyten vor und wird bei Schädigung sofort freigesetzt. Der Großteil befindet sich in komplexierter Form im kontraktilem Apparat der Myofibrillen und ist erst 2-4 Stunden nach Symptombeginn im Blut nachweisbar. Es persistiert dort 5-14 Tage. cTnT gilt als erhöht bei Überschreitung der 99. Perzentile des Referenzwertes (> 0.01 ng/ml) aus der Normalbevölkerung.^{30,31,32}

Aktuell wird ein Myokardinfarkt weltweit definiert durch eine zeitabhängige Erhöhung von kardialen Biomarkern, insbesondere kardialem Troponin, in Kombination mit klinischen Zeichen für eine Myokardischämie (thorakale Schmerzen, infarkttypische elektrokardiographische oder bildgebende Veränderungen). Troponin kann jedoch auch durch andere Ursachen erhöht sein. Daher sollte erhöhtes kardiales Troponin ohne klinische Zeichen einer Myokardischämie zu einer Suche nach weiteren Ursachen für die Troponinerhöhung, wie Myokarditis, Aortendissektion, Lungenembolie, akute Herzinsuffizienz, Sepsis oder auch Niereninsuffizienz führen.³³

cTnT stellt nicht nur den „Goldstandard“ in der Diagnose eines akuten Koronarsyndroms dar, sondern hat auch prognostische Aussagekraft. So ist cTnT assoziiert mit erhöhter Morbidität und Mortalität beim akuten Koronarsyndrom, bei Herzinsuffizienz, Lungenembolie und Sepsis.^{34,35,36,37,38} Erhöhtes cTnT scheint bei nicht dialysepflichtigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion^{39,40} sowie Patienten an der Peritonealdialyse^{41,42} mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität einherzugehen.

Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass Troponinmessungen routinemäßig zur Risikostratifizierung bei asymptomatischen Hämodialysepatienten eingesetzt werden könnten. So wurde auch bei Hämodialysepatienten ein Zusammenhang zwischen erhöhtem cTnT und zukünftigen kardialen Ereignissen sowie erhöhtem Sterberisiko beschrieben.^{26,29,43,44,45} Die bisher größte prospektive Studie von Apple et al. fand bei 733 Hämodialysepatienten, dass erhöhtes cTnT ein starker Prädiktor für Mortalität war. Patienten ohne nachweisbarem cTnT hatten eine 2-Jahresmortalität von 8 %, Patienten mit cTnT > 0.1 ng/ml eine 2-Jahresmortalität von etwa 50 %.⁴⁶

Bei Hämodialysepatienten ist cTnT häufig chronisch erhöht, auch ohne Hinweise auf eine akute Myokardschädigung.^{44,46} In Studien war erhöhtes cTnT assoziiert mit der Schwere der koronaren Herzkrankheit⁴⁴ sowie mit linksventrikulärer Hypertrophie.⁴⁷ Stumme Myokardischämien könnten für die cTnT Erhöhungen verantwortlich sein. Die genauen Ursachen für die chronisch erhöhten cTnT Werte in dieser Patientenpopulation sind bisher noch nicht ausreichend erforscht.

Obwohl die Biomarker NT-proBNP und cTnT häufig bei niereninsuffizienten Patienten erhöht sind und womöglich zur Risikostratifizierung eingesetzt werden können, werden zur Zeit durch die National Kidney Foundation keine routinemäßigen Messungen dieser Biomarker empfohlen. Dies mag daran liegen, dass bisher nicht klar ist, inwieweit diese durch die Biomarker gewonnene Informationen geeignete klinische Strategien umsetzen können.⁴⁸

In dieser Arbeit soll versucht werden, die Bedeutung von NT-proBNP und cTnT bei den 1255 Patienten der 4D Studie, einer bisher einzigartigen Patientenpopulation, im Hinblick auf einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt sowie die Gesamtmortalität besser zu verstehen. Besonderes Augenmerk wird auf die Korrelation der Biomarker und plötzlichen Herztod gelegt.

1.2 Spezielle Befundkonstellation bei Dialysepatienten hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren

1.2.1 Crosstalk zwischen Herz und Niere

Herz und Nieren haben wesentliche Funktionen in Regulation und Hämodynamik des Körpers. Die Nieren spielen eine zentrale Rolle in der Steuerung des Elektrolytgleichgewichts, Volumenstatus und Blutdrucks. Die Kommunikation zwischen diesen zwei Organen geschieht über mehrere Ebenen. Dazu gehören das vegetative Nervensystem, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, antidiuretisches Hormon und natriuretische Peptide.^{49,50} Bei chronischer Herz- und Niereninsuffizienz sind diese neurohumoralen Wechselwirkungen gestört. Aus diesen Gründen ist es nicht überraschend, dass die chronische Niereninsuffizienz einerseits ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist und andererseits eine chronische Niereninsuffizienz oft als Folge von kardiovaskulären Erkrankungen entsteht.^{49,50}

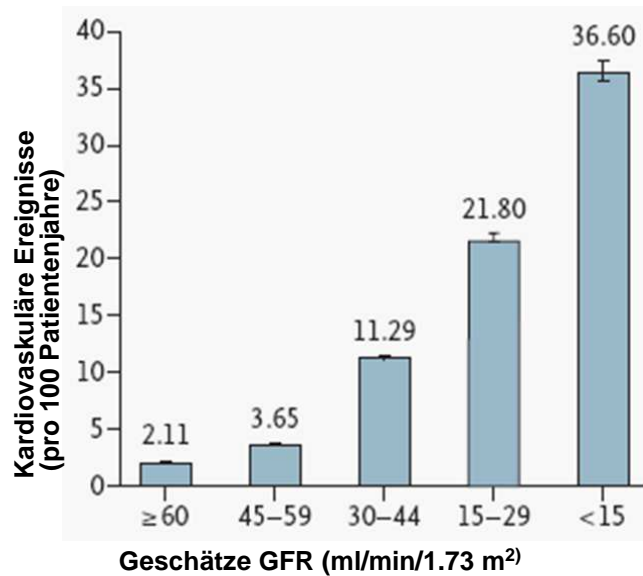


Abbildung 2: Assoziation von kardiovaskulären Ereignissen (definiert als Hospitalisation wegen koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, ischämischen Schlaganfalls oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit) mit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei 1'120'295 ambulanten Patienten, nach Alter standardisiert⁵¹

I.2.2 Traditionelle und Dialyse-spezifische kardiovaskuläre Risikofaktoren

Terminal niereninsuffiziente Patienten an der Dialyse haben eine über siebenfach erhöhte Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (siehe Abbildung 5). Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören nach wie vor zu den häufigsten Todesursachen und sind verantwortlich für über 43 % aller Todesfälle in dieser Patientenpopulation.^{1,52,53}

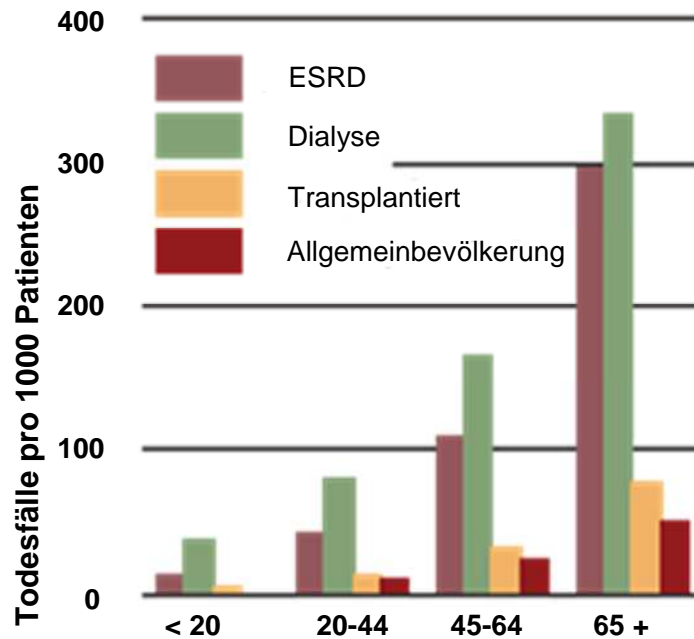


Abbildung 3: Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und in der Allgemeinbevölkerung 2007, nach Alter standardisiert. (ESRD - end stage renal disease, terminale Niereninsuffizienz)⁵⁴

Neben der kardiovaskulären Mortalität ist auch die kardiovaskuläre Morbidität häufig bei Hämodialysepatienten.^{55, 56} Laut dem U.S. Renal Data System litten 2007 47 % der Hämodialysepatienten an Herzinsuffizienz oder anderen kardialen Erkrankungen, 21 % an koronarer Herzkrankheit und 9 % an cerebrovaskulären Erkrankungen.¹

Das hohe kardiovaskuläre Risiko bei dialysepflichtigen Patienten ist assoziiert mit einer hohen Prävalenz traditioneller Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus.^{57,58} In den letzten Jahren haben neuere Studien gezeigt, dass die Therapie zum Beispiel der Dyslipidämie bei Hämodialysepatienten nur eine marginale Risikoreduktion erbringt.^{59,60} Ein niedriger Body Mass Index (BMI) war sogar mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert.⁶¹

I EINLEITUNG

Infolgedessen scheinen bei Dialysepatienten verglichen mit der Allgemeinbevölkerung andere Faktoren bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von kardiovaskulären Erkrankungen eine Rolle zu spielen. Zu diesen spezifischen Charakteristika von Dialysepatienten zählen das vermehrte Vorhandensein von multiplen Komorbiditäten, Volumenüberladung, Störungen im Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel sowie vermehrter oxidativer Stress, Malnutrition und chronische Inflammation.^{48,62,63,64} Tabelle 1 gibt einen Überblick.

Biochemische Veränderungen	Faktoren, die zu linksventrikulärer Hypertrophie führen
Mikroalbuminurie/Proteinurie	
Mineralmetabolismus und Gefäßverkalkung	Volumenüberladung
Hyperhomocysteinämie	Anämie
Thrombogene Faktoren	Salz- und Wasserretention
Andere „urämische Toxine“	Arteriovenöse Fistel
	Druckbelastung
Pathologische Vorgänge	Arterielle Hypertonie
Inflammation	Atherosklerose
Oxidativer Stress	Aortenstenose
Endotheldysfunktion	
Malnutrition	Spezifische Faktoren nach Nierentransplantation
Überaktivität des sympathischen Nervensystems	Akute Abstoßung
	Immunsuppression

Tabelle 1: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, welche spezifisch sind für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder bei Niereninsuffizienz häufiger vorkommen⁶³

I.2.3 Diabetes mellitus als zusätzlicher Risikofaktor

Laut Weltgesundheitsorganisation sind über 220 Millionen Menschen weltweit an Diabetes mellitus erkrankt und die Prävalenz soll bis zum Jahr 2030

verdoppelt sein.⁶⁵ Entsprechend dem Bericht des U.S. Renal Data Systems ist Diabetes mellitus nach wie vor das Hauptleiden, welches zu terminaler Niereninsuffizienz mit neuer Dialysepflichtigkeit führt. Es ist bekannt, dass Diabetiker und insbesondere Diabetiker mit chronischer Niereninsuffizienz ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen.⁶⁶ In der HEMO Studie hatten Diabetiker eine signifikant höhere Prävalenz von kardiovaskulären Vorerkrankungen verglichen mit Nicht-Diabetikern.⁵⁵ Trotz medizintechnischen Fortschritten und verbesserter Patientenversorgung haben Dialysepatienten mit Diabetes mellitus die höchste Mortalität unter Dialysepatienten. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten betrug laut U.S. Renal Data System zwischen 1998 und 2002 lediglich 28 % (siehe Abbildung 4).⁵⁴

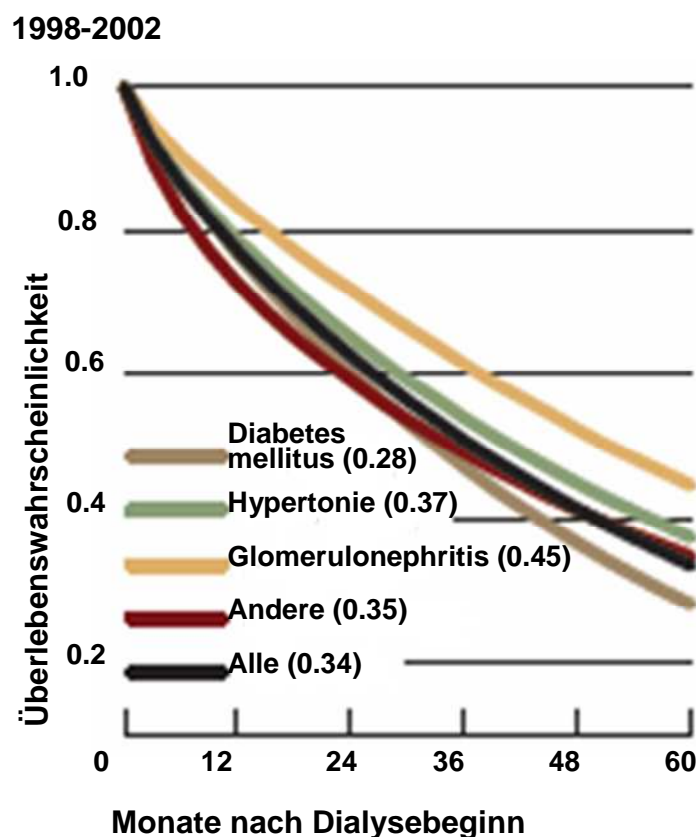


Abbildung 4: 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Primärdiagnose der terminalen Niereninsuffizienz 1998-2002⁵⁴

1.3 Plötzlicher Herztod

Der plötzliche Herztod ist als unerwarteter Herzstillstand innerhalb einer kurzen Zeitspanne seit Symptombeginn definiert, bei Patienten die sich vorher nicht in einer klinisch lebensbedrohlichen Situation befanden. Die Inzidenz für plötzlichen Herztod wird mit etwa 0.1 – 0.2 % angegeben. In mehr als dreiviertel der Fälle ist Kammerflimmern der letzte aufgezeichnete Rhythmus vor dem Herzstillstand, in den restlichen Fällen sind es überwiegend Bradyarrhythmien. Bei den zugrunde liegenden Erkrankungen handelt es sich in der Allgemeinbevölkerung größtenteils um koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt.⁶⁷ Patienten mit Nierenerkrankungen sind aus verschiedenen Gründen besonders gefährdet einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Bereits eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod.^{68,69,70} Bei Dialysepatienten ist der plötzliche Herztod die häufigste Todesursache und seine Inzidenz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um ein Vielfaches erhöht. Laut U.S. Renal Data System 2010 ist der plötzliche Herztod verantwortlich für 26 % der Gesamt- und für 39 % der kardial bedingten Mortalität.¹

Unklar bleibt, ob das erhöhte Risiko am plötzlichen Herztod zu versterben vom Dialyseprozess oder von Veränderungen durch die Einschränkung der Nierenfunktion herrührt und inwieweit andere bekannte Risikofaktoren eine Rolle spielen.

1.4 Schlaganfall

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) erleiden jährlich weltweit 15 Millionen Menschen einen Schlaganfall, ein Drittel der Betroffenen stirbt daran und ein Drittel lebt mit bleibender Behinderung.⁷¹ 87 % aller Schlaganfälle sind ischämisch (verursacht durch Thrombus, Embolus oder systemische

Minderperfusion), die restlichen hämorrhagisch bedingt.⁷²

Dialysepatienten aus der CHOICE Studie wiesen ein 10 Mal höheres Risiko für Schlaganfall als die Allgemeinbevölkerung auf. Überwiegend handelte es sich um ischämische cerebrovaskuläre Infarkte, in 28 % kardioembolischer Ätiologie.⁷³ Dialysepatienten haben eine hohe Sterbenswahrscheinlichkeit und niedrige Erholungsraten nach stattgehabtem Schlaganfall. So starben 60 % der 75-84 jährigen Dialysepatienten mit Schlaganfall innerhalb eines Jahres, verglichen mit 20 % dieser Patienten ohne Schlaganfall.⁵⁴

1.5 Myokardinfarkt

Der Myokardinfarkt zählt weltweit zu den Hauptursachen für Tod und Erwerbsunfähigkeit. Schätzungen gehen von weltweit 3 Millionen Menschen mit Myokardinfarkt mit akuter ST-Streckenhebung (STEMI) und mehr als 4 Millionen ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) im Jahr aus.⁷⁴ Die zugrunde liegende koronare Herzkrankheit ist eine chronische Erkrankung mit stabilen und instabilen Phasen. Während den instabilen Phasen, welche mit aktivierter Inflammation der Gefäßwände einhergehen, können Patienten einen Myokardinfarkt erleiden. Beim Myokardinfarkt kommt es zu ischämiebedingtem Zelltod der kardialen Myozyten. Diese Ischämie ist ein Perfusionsmissverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage, welches meistens durch Ruptur von intrakoronaren, atherosklerotischen Plaques und anschließender Bildung eines okkludierenden Thrombus entsteht. Ein Myokardinfarkt kann ein kleines Ereignis sein oder auch eine lebenslange chronische Erkrankung, er kann unerkannt verlaufen, jedoch auch zu plötzlichem Herztod oder schwerer hämodynamischer Verschlechterung führen.^{33,75}

In der Allgemeinbevölkerung haben die Fortschritte im Management des akuten Myokardinfarktes, insbesondere durch die antithrombotische Therapie und die

zeitnahe Reperfusion, seine Morbidität und Mortalität reduziert.^{74,75}

Obwohl laut U.S. Renal Data System 2010 43 % aller Todesfälle kardiovaskulär bedingt sind, macht der Myokardinfarkt gerade mal 5.3 % der Gesamtmortalität bei Dialysepatienten aus.¹ Nichtsdestotrotz besteht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Assoziation mit erhöhter Morbidität und Mortalität nach Myokardinfarkt verglichen zu Patienten mit normaler Nierenfunktion.^{76,77} Herzog et al. beschrieben bei Dialysepatienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt eine 2-Jahresmortalität von 73 % in den Jahren 1995-1999.⁷⁷

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Die Assoziation zwischen NT-proBNP und cTnT mit plötzlichem Herztod, Schlaganfall und Myokardinfarkt wurde bisher bei terminal niereninsuffizienten Patienten an der Dialyse mit Diabetes mellitus noch kaum untersucht. Des Weiteren existieren bis zum jetzigen Zeitpunkt wenige Daten über einen möglichen Effekt von wiederholten Messungen oben genannter Biomarker. Ziele dieser Arbeit sind:

1. Die Prävalenz von NT-proBNP und cTnT bei Patienten an der Hämodialyse zu evaluieren.
2. Die Assoziation von kardialen Biomarkern (NT-proBNP und cTnT) mit plötzlichem Herztod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, dem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt sowie der Gesamtmortalität bei Hämodialysepatienten zu untersuchen.
3. Die Assoziation einer Änderung von baseline und Follow-up Werten der kardialen Biomarker mit plötzlichem Herztod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, dem

I EINLEITUNG

kombinierten kardiovaskulären Endpunkt sowie der Gesamtmortalität zu erforschen.

4. Den Einfluss von Atorvastatin auf NT-proBNP und cTnT festzustellen.

5. Die Assoziation der Vorerkrankungen Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit mit NT-proBNP zu evaluieren.

Die Daten dieser post-hoc Analyse stammen aus dem Patientenkollektiv der Deutschen Diabetes und Dialyse Studie (4D Studie), bestehend aus 1255 Hämodialysepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 an der Hämodialyse.

II MATERIAL UND METHODEN

II.1 Die Deutsche Diabetes und Dialyse Studie

II.1.1 Studiendesign

In der Deutschen Diabetes und Dialyse Studie (4D Studie)⁵⁹, einer multizentrischen, randomisierten und doppelblind angelegten Studie, wurden Nutzen und Risiko einer lipidsenkenden Therapie mit Atorvastatin auf kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Ereignisse bei 1255 Hämodialysepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Die Patienten wurden aus 178 deutschlandweiten Dialysezentren rekrutiert und in einem randomisierten Verfahren im Verhältnis 1:1 der Atorvastatin- oder Placebo-Gruppe zugeteilt. Sie erhielten zwischen März 1998 und Oktober 2002 entweder 20 mg Atorvastatin (n=619) oder ein vergleichbares Placebo (n=636). Im Falle eines Absinkens des LDL-Cholesterins unter 50 mg/dl wurde in beiden Gruppen die Dosierung auf 10 mg/Tag reduziert. Vier Wochen vor Randomisierung waren alle lipidsenkende Therapien bei den Studienteilnehmern gegen ein Placebo ausgetauscht worden. Nach Erreichen eines Endpunktes wurde die Studienmedikation abgesetzt und es lag im Ermessen des Prüfarztes den Patienten mit Verum zu behandeln.

Studienvisiten erfolgten erstmals vier Wochen nach Studienbeginn und danach in sechsmonatigen Abständen bis März 2004. Jede dieser Visiten beinhaltete Anamnese, Erhebung der Vitalparameter, Blutentnahmen, Ruhe-EKG und Dokumentation von Endpunkten sowie unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen.

II MATERIAL UND METHODEN

Visiten

Visite 1	4 Wochen	
Visite 2	2 Wochen	vor Randomisierung
Visite 3	1 Woche	
Visite 4	keine Blutentnahme	Randomisierung
Visite 5	4 Wochen	
Visite 6	6 Monate	nach Randomisierung
Visite 7	12 Monate	
Folgevisiten im Abstand von 6 Monaten		

Tabelle 2: Abfolge der einzelnen Visiten

II.1.2 Patientenkollektiv

II.1.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden Männer und Frauen im Alter zwischen 18-80 Jahren mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 2 an der Hämodialyse und einer nicht länger als 24 Monate bestehenden Dialysepflichtigkeit.

II.1.2.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss aus der 4D Studie: Low density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin < 80 mg/dl (2,1 mmol/l) oder > 190 mg/dl (11,3 mmol/l); ein Nüchtern-Triglyceridwert > 1000 mg/dl; mehr als dreifach erhöhte Leberfunktionswerte (ALAT, ASAT); Hepatitis B, C oder HIV; Cholestase oder symptomatische Cholelithiasis; hämatologische Erkrankungen oder Systemerkrankungen, die nicht durch die terminale Niereninsuffizienz bedingt waren; ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn [Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA),

koronararterieller Bypass (CABG), Thrombendarteriektomie der Karotiden (Karotis-TEA), dekompensierte Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt]; bekannte Myopathie; erfolglose Nierentransplantationen oder therapierefraktärer Hypertonus (systolischer Blutdruck konstant > 200 mm Hg oder diastolischer Blutdruck konstant > 110 mm Hg); prämenopausale Frauen ohne wirksamen Kontrazeptionsschutz; bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer; anti-epileptische Medikation; gastrointestinale Erkrankung einschließlich chronischer Pankreatitis und Malabsorption; bekannte Alkohol- oder Drogenabhängigkeit (≥ 3 alkoholische Getränke pro Tag; 1 Getränk = 45 ml eines 45%igen alkoholischen Getränks); sowie Teilnahme an einer anderen Studie mit Studienmedikation während der letzten 30 Tage vor Studienbeginn.

II.1.3 Definition der Endpunkte

II.1.3.1 Definition des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt bestand aus: kardialem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall.

- Kardialer Tod

Zum kardialen Tod zählte ein tödlich verlaufender Myokardinfarkt (Eintritt des Todes innerhalb von 28 Tagen nach Myokardinfarkt), plötzlicher Herztod, Tod aufgrund einer Herzinsuffizienz, Tod infolge koronarer Herzkrankheit während oder innerhalb 28 Tagen nach einer Intervention sowie alle anderen Todesursachen, die durch eine koronare Herzkrankheit bedingt sind. Die Diagnose plötzlicher Herztod wurde bei Patienten gestellt, die auf ungeklärte Weise verstarben und dabei Serumkaliumwerte unter 7,5 mmol/l vor Beginn der letzten drei Hämodialysesitzungen aufwiesen.

II MATERIAL UND METHODEN

- Myokardinfarkt

Die Diagnose eines Myokardinfarkts erforderte die Erfüllung von mindestens zwei der folgenden drei Kriterien: 1. typische Symptomatik; 2. erhöhte kardiale Enzyme (z. B. Creatinkinase MB 5 % über dem Gesamt-Creatinkinasewert, Laktatdehydrogenase 1.5 fach erhöht oder Troponin T > 2 ng/mL) und/oder 3. infarkttypische elektrokardiographische Veränderungen. Sichere Zeichen eines Myokardinfarktes im EKG ohne klinische Symptome oder Enzymveränderungen wurden als stumme Myokardinfarkte bewertet. Ein Ruhe-EKG wurde alle sechs Monate abgeleitet und von zwei unabhängigen Kardiologen gemäss der Minnesota Klassifikation ausgewertet.

- Schlaganfall

Ein Schlaganfall wurde definiert als ein länger als 24 Stunden anhaltendes neurologisches Defizit. Zerebrale Computer- oder Magnetresonanztomographien waren mit Ausnahme von 16 Fällen immer verfügbar.

II.1.3.2 Definition der sekundären Endpunkte

Zu den sekundären Endpunkten zählten: Die Gesamtmortalität, nicht vaskuläre Todesfälle (z.B. tödliche Infektion, tödliche Krebserkrankung und anderes), alle kardiovaskulären Ereignisse [kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, koronarer Bypass (Coronary artery bypass grafting – CABG), perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), andere Interventionen bei koronarer Herzkrankheit] und alle cerebrovaskulären Ereignisse [Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch, nicht klassifizierbar), transiente ischämische Attacke (TIA) oder ein prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND)].

Alle Endpunkte wurden anhand vordefinierter Kriterien durch drei unabhängige Mitglieder des Endpunkt-Komitees beurteilt, welche keine Kenntnis der Zugehörigkeit zur Atorvastatin- oder Placebogruppe hatten.

II.2 Biomarker

II.2.1 Blutproben

Die Biomarker NT-proBNP und cTnT wurden aus Blutproben bestimmt, die bei Visite 3 (eine Woche vor Randomisierung) und bei Visite 6 (sechs Monate nach Randomisierung) entnommen wurden. Im Idealfall bestand für jeden Patienten ein Probenpaar: eine baseline (aus Visite 3) und eine post-baseline Probe (aus Visite 6). Als Ausweichproben bei nicht ausreichender Probemenge oder fehlender Visite 6 (n=20) wurden Proben aus Visite 7 (n=19) und Visite 11 (n=1) herangezogen. Einer dieser 20 Patienten erlitt vor Visite 7 einen nichttödlichen Schlaganfall und wurde deshalb aus dieser Analyse ausgeschlossen. Der baseline Wert war die letzte Messung vor Behandlungsbeginn, der post-baseline Wert repräsentierte die erste Messung nach Behandlungsbeginn. Die Blutentnahmen erfolgten vor der jeweiligen Dialysesitzung und vor der Gabe von Heparin und weiteren Medikamenten.

Die Proben wurden bei -80°C gelagert, im Wasserbad aufgetaut und auf Eis in Aliquots pipettiert. 20 Proben waren von geringer Qualität, da sie bei Raumtemperatur und nicht wie die anderen Proben im Wasserbad und auf Eis pipettiert wurden.

II.2.2 Messverfahren der Biomarker

Die Biomarker NT-proBNP und cTnT wurden im Institut für Klinische Chemie der Universität Freiburg bestimmt. Die Messungen für NT-proBNP und cTnT wurden durch einen Elektrochemilumineszenzimmunassay durchgeführt. Die Tests funktionieren nach dem Prinzip der immunologischen Agglutination: Jeweils zwei Antikörper erkennen spezifische Epitope von NT-proBNP beziehungsweise von cTnT und bilden einen Sandwichkomplex. Nach Zugabe von beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex an die Festphase gebunden. In einer Messzelle werden die Mikropartikel magnetisch fixiert. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. NT-proBNP wurde durch einen Elektrochemilumineszenzimmunassay an einem E 170 Analysator (Roche Diagnostics, Mannheim) gemessen, der Messbereich für NT-proBNP lag zwischen 5-35000 pg/ml. Die Messungen von cTnT wurden durch einen Elektrochemilumineszenzimmunassay an einem E 170 Analysator (Roche Diagnostics, Mannheim) der 3. Generation durchgeführt. Der Messbereich lag zwischen 0.01-25 ng/ml. Der Varianzkoeffizient betrug für beide Biomarker < 5 %.

II.3 Statistik

Die Patienten wurden entsprechend der baseline NT-proBNP oder cTnT Werte in Quartilen eingeteilt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, kategorisierte Variablen als absolute und relative Häufigkeiten. Die Assoziation von NT-proBNP und cTnT (baseline und Änderung von baseline) mit den Endpunkten wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven sowie mittels Cox Regressionsanalysen (relatives Risiko und korrespondierendes 95 % Konfidenzintervall) berechnet. Folgende Variablen wurden in die Cox Regressionsanalyse eingeschlossen:

II MATERIAL UND METHODEN

Geschlecht, Alter, Behandlung mit Atorvastatin, Phosphat, Low density Lipoprotein (LDL), Hämoglobin (Hb), glykiertes Hämoglobin (HbA1c), Albumin, Raucheranamnese, systolischer und diastolischer Blutdruck, Body Mass Index (BMI), Ultrafiltrationsvolumen, Dialysedauer, arteriovenöse Fistel, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke in der Anamnese sowie Anamnese von koronarer Herzkrankheit (Herzinfarkt, CABG, PTCA oder angiographisch dokumentierte koronare Herzkrankheit), peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Herzinsuffizienz (überwiegend NYHA II).

Folgende Analysen wurden durchgeführt:

1. Die Assoziation zwischen dem baseline NT-proBNP/cTnT und den Endpunkten (plötzlicher Herztod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt und Gesamtmortalität) wurde berechnet. NT-proBNP/cTnT wurden als kontinuierliche (logarithmisch transformiert) und als kategorisierte Variable (in Quartilen, wobei die erste Quartile als Referenzwert galt) angegeben.
2. Die Assoziation zwischen baseline und post-baseline NT-proBNP/cTnT und den Endpunkten (plötzlicher Herztod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt und Gesamtmortalität) wurde evaluiert. Die Änderung des NT-proBNPs/cTnTs wurde als kontinuierliche (logarithmische Transformation des Quotienten post-baseline/baseline NT-proBNP/cTnT) und als kategorisierte Variable (< - 10 %, - 10 bis + 10 %, > 10 % bis 100 % und > 100 % Änderung des NT-proBNPs oder cTnTs) angegeben, die Gruppe mit gleich bleibenden Werten (- 10 % bis + 10 %) diente dabei als Referenz.
3. Wegen möglicher Beeinflussung des obigen Zusammenhangs durch die baseline Werte, wurden in Patienten-Subgruppen mit baseline NT-proBNP Werten von weniger oder gleich und größer als der Median zusätzliche Analysen hinsichtlich des Einflusses der Änderung von NT-proBNP auf die

Endpunkte durchgeführt.

4. Des Weiteren wurden Subgruppenanalysen betreffend Komorbidität (Patienten mit/ohne koronare Herzkrankheit und mit/ohne Herzinsuffizienz in der Anamnese) durchgeführt und der Zusammenhang zwischen baseline und post-baseline NT-proBNP Werten auf die Gesamtmortalität bestimmt.

5. Zum Vergleich von NT-proBNP/cTnT zwischen der Atorvastatin- und der Placebogruppe wurde der Wilcoxon Rangsummentest angewendet. Außerdem diente er zum Vergleich zwischen den baseline und den post-baseline Werten. Die Berechnung der P-Werte erfolgte zweiseitig. Patienten, bei denen vor der zweiten Messung von NT-proBNP/cTnT ein Endpunkt eingetreten war (kardiovaskuläres Ereignis n=22, Schlaganfall n=8 und Myokardinfarkt n=14) wurden aus Analysen, in denen die Änderung der NT-proBNP und cTnT Werte auf die Endpunkte berechnet wurden, ausgeschlossen. Die Analysen wurden mit SAS, Version 8.2 durchgeführt.

III ERGEBNISSE

III.1 Allgemeines

Von den 1255 Teilnehmern der 4D Studie waren bei 1249 jeweils ein baseline NT-proBNP und cTnT Wert (633 aus der Placebo-, 616 aus der Atorvastatin-gruppe), bei 1205 jeweils ein post-baseline NT-proBNP und cTnT Wert (606 aus der Placebo-, 599 aus der Atorvastatingruppe) und bei 1203 Patienten waren beide Werte vorhanden und standen zur Analyse zur Verfügung. Die post-baseline Probe wurde nach sechsmonatiger Studiendauer (Median von 182 Tagen) nach dem baseline Wert entnommen. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug in der Atorvastatingruppe 3,96 Jahre (Median 4,0 Jahre) und in der Placebogruppe 3,91 Jahre (Median 4,08 Jahre). Innerhalb dieses Zeitraumes verstarben insgesamt 617 Patienten, 160 von denen durch plötzlichen Herztod. 465 Patienten erreichten den primären Endpunkt (kardialer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall), davon erlitten 200 Patienten einen Myokardinfarkt (tödlich oder nichttödlich) und 99 einen Schlaganfall.

III.2 NT-proBNP und seine Wirkung auf plötzlichen Herztod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und die Gesamtmortalität

III.2.1 Patientencharakteristika

In Tabelle 3 sind die Patientencharakteristika entsprechend der Quartilen des baseline NT-proBNPs aufgelistet. Patienten mit höherem baseline NT-proBNP hatten signifikant mehr kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese [Herzinfarkt, CABG, PTCA oder angiographisch dokumentierte koronare

III ERGEBNISSE

Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Herzinsuffizienz (überwiegend NYHA II)]. Ernährungsparameter wie Body Mass Index und Albumin zeigten eine negative Korrelation mit NT-proBNP. Patienten mit höherem NT-proBNP hatten zugleich auch ein höheres Ultrafiltrationsvolumen pro Dialysesitzung und ein tieferes Hämoglobin. Phosphat und Blutdruck waren positiv korreliert mit NT-proBNP.

III ERGEBNISSE

Variable	NT-proBNP (pg/ml)				p-Wert (a)
	Quartile 1 ≤ 1433	Quartile 2 1434- 3361	Quartile 3 3362- 9251	Quartile 4 ≥ 9252	
	n=313	n=312	n=312	n=312	
Alter, Jahre	64.8 ± 8.7	65.7 ± 8.4	66.5 ± 7.6	65.8 ± 8.2	0.101
Geschlecht männlich, % (n)	54 (170)	55 (171)	52 (161)	55 (170)	0.934
Raucheranamnese, % (n)	37 (116)	42 (130)	40 (125)	43 (134)	0.306
Body Mass Index, kg/m ²	28.9 ± 5.2	28.2 ± 4.5	27.1 ± 4.6	26.0 ± 4.4	<0.001
Systolischer Blutdruck, mmHg	143 ± 21	144 ± 22	147 ± 23	149 ± 22	<0.001
Diastolischer Blutdruck, mmHg	75 ± 11	75 ± 10	76 ± 11	77 ± 11	0.058
Zeit an der Dialyse, Monate	8.0 ± 6.8	8.4 ± 7.2	8.2 ± 6.8	8.5 ± 6.7	0.752
Ultrafiltrationsvolumen, kg	1.97 ± 1.19	2.30 ± 1.16	2.33 ± 1.18	2.42 ± 1.22	<0.001
Shunt, % (n)	94 (294)	95 (297)	94 (294)	90 (279)	0.034
Zustand nach ^(b)					
Arrhythmie % (n)	11 (33)	13 (39)	25 (77)	27 (85)	<0.001
MI, CABG, PCI oder KHK, % (n)	21 (67)	27 (83)	31 (98)	38 (117)	<0.001
Herzinsuffizienz ^(c) , % (n)	27 (84)	30 (93)	37 (115)	48 (149)	<0.001
Schlaganfall oder TIA, % (n)	18 (57)	17 (53)	19 (60)	17 (52)	0.834
pAVK, % (n)	36 (113)	46 (145)	41 (128)	54 (169)	<0.001
Hämoglobin, g/dl	11.1 ± 1.4	10.9 ± 1.2	10.9 ± 1.3	10.6 ± 1.4	<0.001
Glykiertes Hämoglobin A1c, %	6.79 ± 1.25	6.67 ± 1.27	6.75 ± 1.26	6.67 ± 1.26	0.584
Phosphat, mg/l	1.86 ± 0.43	1.99 ± 0.52	1.95 ± 0.55	2.00 ± 0.57	0.001
Albumin, g/dl	3.87 ± 0.27	3.84 ± 0.28	3.81 ± 0.31	3.76 ± 0.33	<0.001
LDL Cholesterin, mg/dl	127 ± 30	125 ± 31	126 ± 30	125 ± 29	0.757

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben

MI - Myokardinfarkt; CABG - koronararterielle Bypassoperation; PCI - perkutane Koronarintervention; KHK - koronare Herzkrankheit; TIA - transiente ischämische Attacke; pAVK - periphere arterielle Verschlusskrankheit

(a) Die P-Werte zum Vergleich zwischen Quartilen von NT-proBNP stammen vom linearen Modell für kontinuierliche Variablen

(b) Erkrankungen und Interventionen schließen sich nicht gegenseitig aus

(c) vorwiegend Stadium II nach New York Heart Association

Tabelle 3: Patientencharakteristika entsprechend der Quartilen des baseline NT-proBNPs

III ERGEBNISSE

III.2.2 Assoziation zwischen baseline NT-proBNP und den Endpunkten

Für die Analyse wurde NT-proBNP in Quartilen unterteilt: Quartile 1: ≤ 1433 pg/ml, Quartile 2: 1434-3361 pg/ml, Quartile 3: 3362-9251 pg/ml, Quartile 4: ≥ 9252 pg/ml. Die erste Quartile diente als Referenz.

III.2.2.1 Kaplan-Meier-Kurven

Das Risiko zu versterben war hoch und stieg mit zunehmendem NT-proBNP an. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Zusammenhang zwischen Höhe von NT-proBNP und den Endpunkten (siehe Abbildungen 5-9). Die geringste Ereignisrate fand sich für alle Endpunkte in der Patientengruppe mit dem niedrigsten NT-proBNP (1. Quartile). In der 4. Quartile, die Gruppe mit höchstem NT-proBNP, traten plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt und die Gesamtmortalität am häufigsten auf. Nach vierjähriger Studiendauer betrug die kumulative Inzidenz für die Gesamtmortalität 0.323 in Quartile 1, 0.427 in Quartile 2, 0.545 in Quartile 3 und 0.677 in Quartile 4 mit dem höchsten baseline NT-proBNP.

III ERGEBNISSE

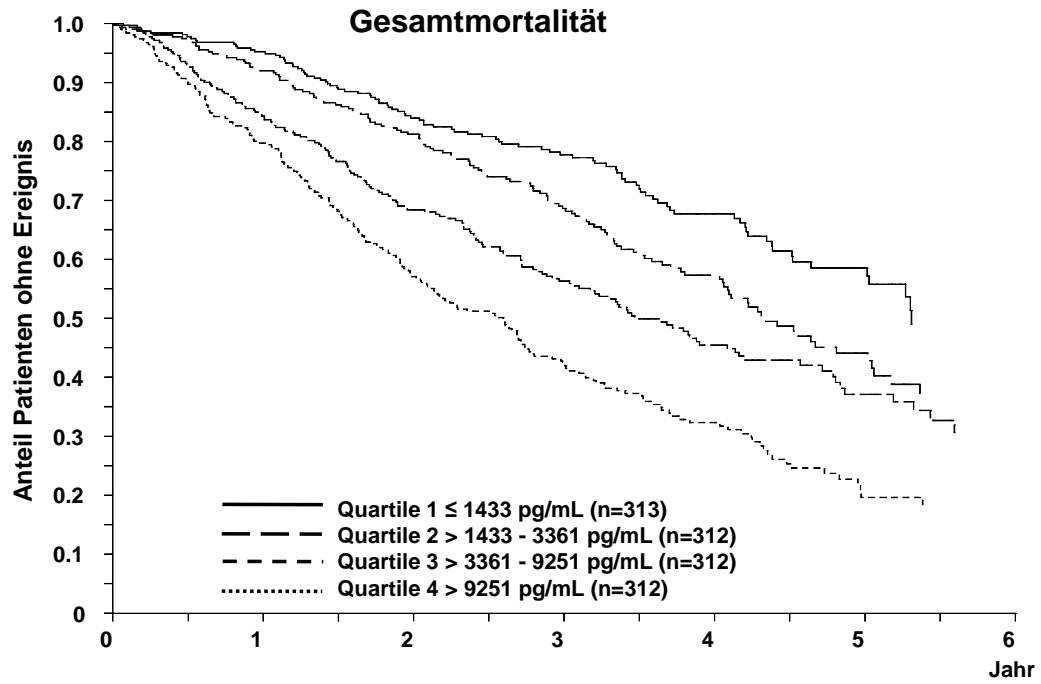


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtmortalität, entsprechend der Quartilen des baselinen NT-proBNPs

III ERGEBNISSE

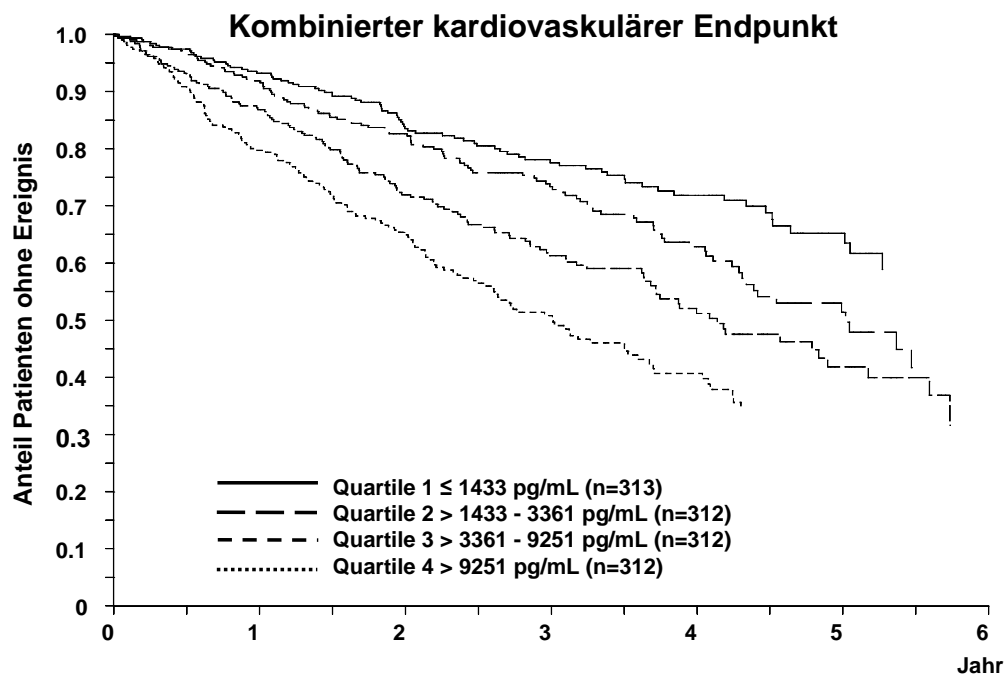


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt, entsprechend der Quartilen des baseline NT-proBNPs

III ERGEBNISSE

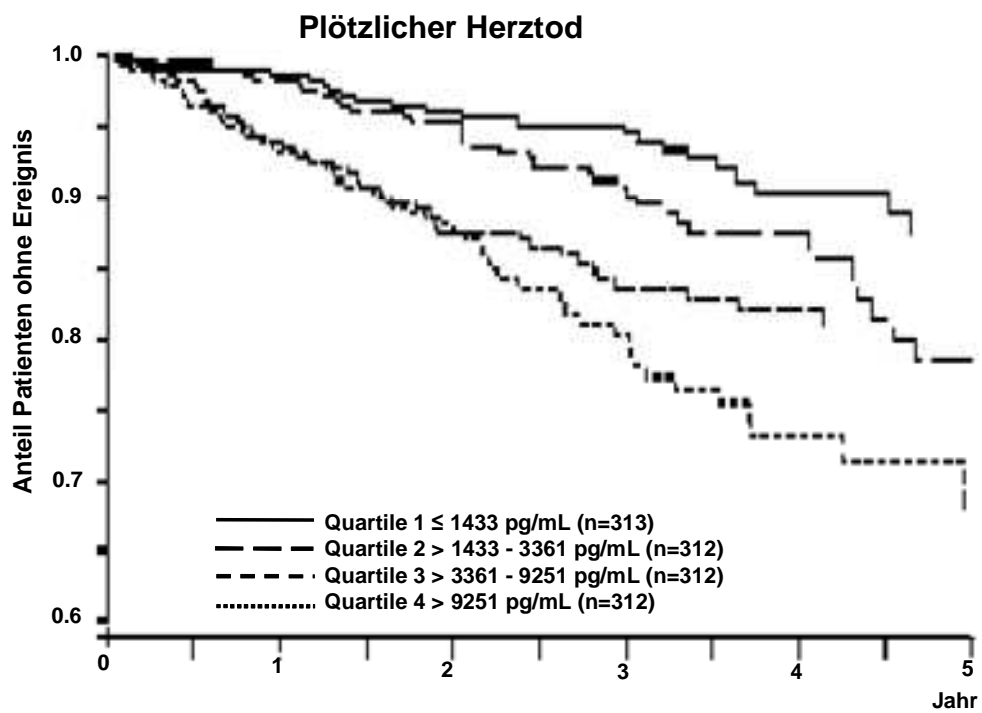


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für plötzlichen Herztod, entsprechend der Quartilen des baselinen NT-proBNPs

III ERGEBNISSE

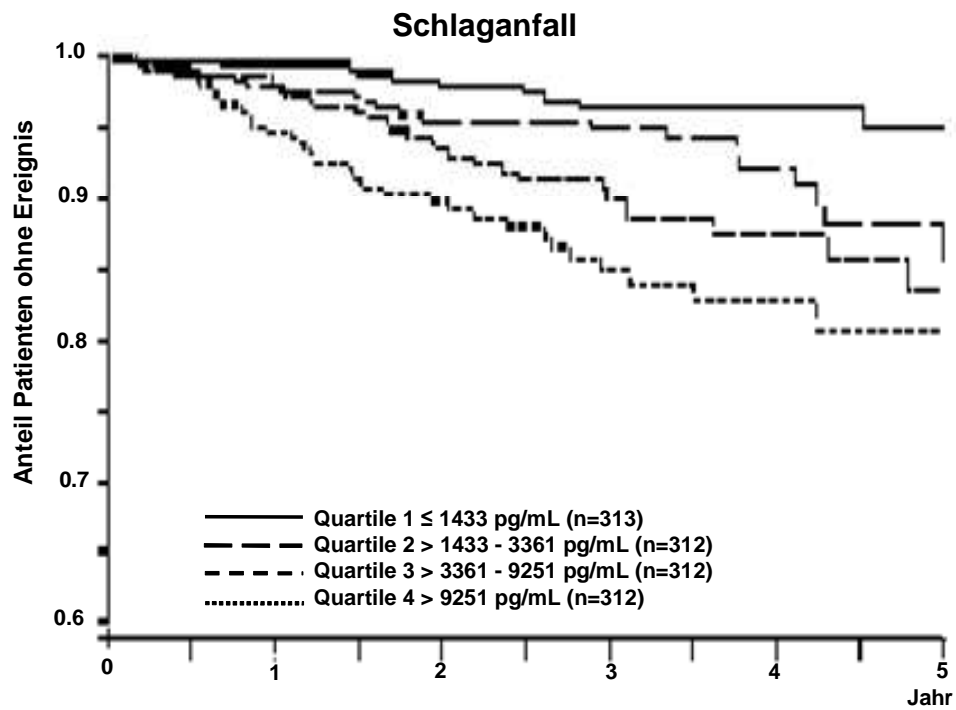


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaganfall, entsprechend der Quartilen des baseline NT-proBNPs

III ERGEBNISSE

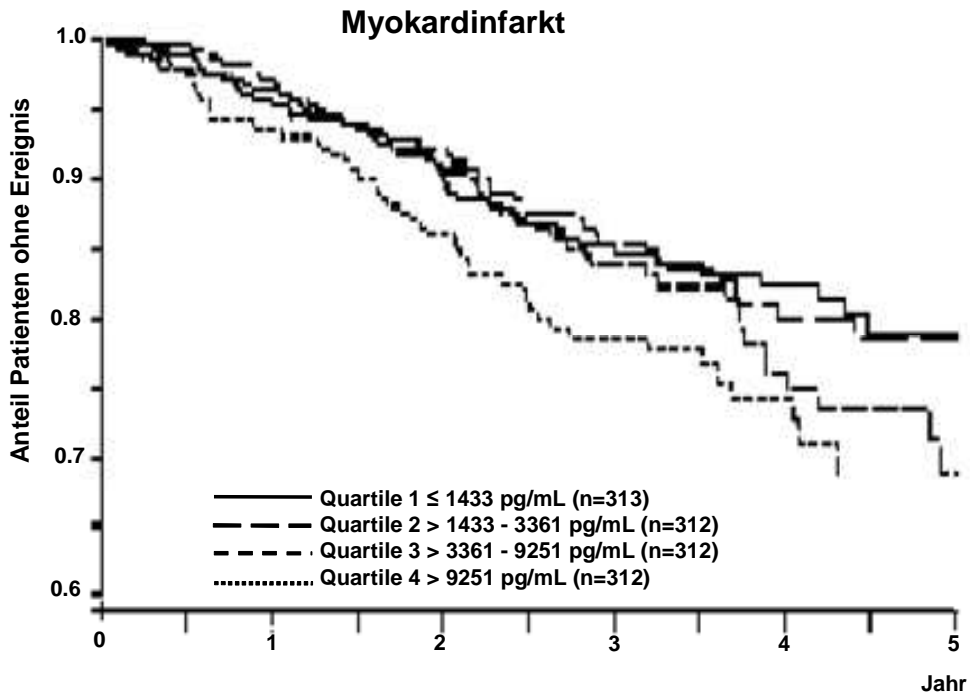


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Myokardinfarkt, entsprechend der Quartilen des baseline NT-proBNPs

III.2.2.2 Cox Regressionsanalyse

Die multivariate Cox Regressionsanalyse wurde für NT-proBNP als kontinuierliche Variable (logarithmisch transformiert) und als kategorisierte Variable (eingeteilt in Quartilen) berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zu sehen.

Kontinuierliche Variable

In der multivariaten Cox Regressionsanalyse war baseline NT-proBNP

III ERGEBNISSE

signifikant mit dem Risiko für plötzlichen Herztod, Schlaganfall, den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und der Gesamtmortalität assoziiert. Das relative Risiko (RR) für ein Ereignis stieg, pro Einheit des logarithmisch transformierten NT-proBNPs (ausgedrückt als adjustierte Hazard ratio): Das relative Risiko für plötzlichen Herztod erhöhte sich um 28 %, für Schlaganfall um 39 %, für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt um 24 % und für die Gesamtmortalität um 27 %. Ein Zusammenhang zwischen höherem NT-proBNP und der Ereignisrate für Myokardinfarkte [HR 1.08 (0.96-1.22)] wurde nicht gesehen. Eine Erhöhung des logarithmisch transformierten NT-proBNPs um eine Einheit entspricht einem 2.72 fachen Anstieg der absoluten Werte.

Kategorisierte Variable

Patienten der 4. Quartile hatten ein doppelt so hohes Risiko zu versterben [HR 2.06 (1.60-2.67)] oder einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt [HR 2.00 (1.49-2.67)] zu erreichen und sogar ein vierfach erhöhtes Risiko für Schlaganfall [HR 4.13 (2.03-8.39)] als Patienten aus der 1. Quartile (Referenz). Die Risikosteigerung für plötzlichen Herztod betrug 98 %. Für Myokardinfarkt wurde keine Assoziation gefunden.

III ERGEBNISSE

NT-proBNP (pg/ml)	Quartile 1 ≤ 1433	Quartile 2 1434-3361	Quartile 3 3362-9251	Quartile 4 ≥ 9252
	n=313	n=312	n=312	n=312
Gesamtmortalität				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	98	136	166	212
adjustierte HR ^(a) (95 % KI ^(b))	___ ^(c)	1.24 (0.95-1.62) P=0.116	1.65 (1.27-2.13) P<0.001	2.06 (1.60-2.67) P<0.001
adjustierte HR (95 % KI) mit NT-proBNP als kontinuierliche Variable, 1.27 (1.18–1.36), P<0.001				
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (Myokardinfarkt, kardialer Tod, Schlaganfall)				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	79	106	129	151
adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	___ ^(c)	1.21 (0.90-1.63) P=0.206	1.67 (1.25-2.23) P<0.001	2.00 (1.49-2.67) P<0.001
adjustierte HR (95 % KI) mit NT-proBNP als kontinuierliche Variable, 1.24 (1.15–1.34), P<0.001				
Plötzlicher Herztod				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	23	37	45	55
adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	___ ^(c)	1.31 (0.77-2.24) P=0.319	1.74 (1.04-2.93) P=0.036	1.98 (1.18-3.32) P=0.01
adjustierte HR (95 % KI) mit NT-proBNP als kontinuierliche Variable, 1.28 (1.12–1.47), P<0.001				
Schlaganfall				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	11	22	29	37
adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	___ ^(c)	1.97 (0.94-4.12) P=0.072	2.74 (1.35-5.58) P=0.005	4.13 (2.03-8.39) P<0.001
adjustierte HR (95 % KI) mit NT-proBNP als kontinuierliche Variable, 1.39 (1.17–1.65), P<0.001				
Myokardinfarkt				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	47	48	51	54
adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	___ ^(c)	0.93 (0.62-1.40) P=0.729	1.14 (0.76-1.72) P=0.525	1.23 (0.80-1.88) P=0.350
adjustierte HR (95 % KI) mit NT-proBNP als kontinuierliche Variable, 1.08 (0.96–1.22), P=0.219				

- (a) Die Hazard ratio (HR) wurde adjustiert für Geschlecht, Alter, Atorvastatin-Behandlung, Phosphat, Low density Lipoprotein, glykiertes Hämoglobin A1c, Albumin, Raucheranamnese, systolischer/diastolischer Blutdruck, Body Mass Index, Ultrafiltrationsvolumen, Dialysedauer, arteriovenöse Fistel, Zustand nach Schlaganfall oder transienster ischämischer Attacke, koronare Herzkrankheit (Myokardinfarkt, koronararterielle Bypassoperation, perkutane Koronarintervention), periphere arterielle Verschlusskrankheit und Herzinsuffizienz
- (b) KI - Konfidenzintervall
- (c) Die erste Quartile des NT-proBNPs diente als Referenz für die anderen

Tabelle 4: Relatives Risiko für die Gesamtmortalität, den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt, plötzlichen Herztod, Schlaganfall und Myokardinfarkt in Quartilen des baseline NT-proBNPs

III ERGEBNISSE

III.2.2.3 Einfluss von Komorbiditäten

Die Assoziation zwischen NT-proBNP und dem Risiko zu versterben war unabhängig von den Komorbiditäten der Patienten zu Beginn der Studie. In den Subgruppen der Patienten mit [HR 1.26 (1.13-1.41)] und ohne Herzinsuffizienz [HR 1.27 (1.15-1.39)] sowie mit [HR 1.26 (1.12-1.42)] und ohne koronare Herzkrankheit [HR 1.28 (1.17-1.40)] wurden ähnliche Hazard ratios für die Gesamtmortalität gesehen.

III.2.3. Änderung des baseline NT-proBNPs und Assoziation mit den Endpunkten

In den folgenden Analysen wurde der Einfluss einer Änderung des NT-proBNPs nach einem Zeitraum von 6 Monaten (Median 182 Tage) auf die Endpunkte evaluiert. In der multivariaten Cox Regressionsanalyse wurde NT-proBNP als kontinuierliche Variable (logarithmische Transformation des Quotienten von post-baseline und baseline NT-proBNP) sowie als kategorisierte Variable (Einteilung in 4 Gruppen entsprechend der Änderung des NT-proBNPs nach 6 Monaten: < - 10 %, - 10 % bis + 10 %, > 10 bis 100 % und > 100 %, die Gruppe mit gleich bleibenden Werten [- 10 % bis + 10 %] diente dabei als Referenz) untersucht.

III.2.3.1 Kaplan-Meier-Kurven

Eine Erhöhung des post-baseline NT-proBNPs verglichen zum baseline NT-proBNP führte zu einer Zunahme des Mortalitätsrisikos. Die kumulative Inzidenz für die Gesamtmortalität betrug über 4 Jahre Studiendauer 0.420 bei Patienten mit abnehmendem NT-proBNP, 0.424 bei Patienten mit stabilen Werten und

III ERGEBNISSE

0.481 bei Patienten mit einer Zunahme des NT-proBNPs von > 10 bis ≤ 100 %. Das höchste Mortalitätsrisiko mit 0.654 hatten Patienten mit mehr als doppelt so hohen post-baseline NT-proBNP Werten im Vergleich zum baseline Wert (siehe Abbildung 10). Die Kaplan-Meier-Kurven für den plötzlichen Herztod sowie für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt sind in Abbildungen 11 und 12 zu sehen.

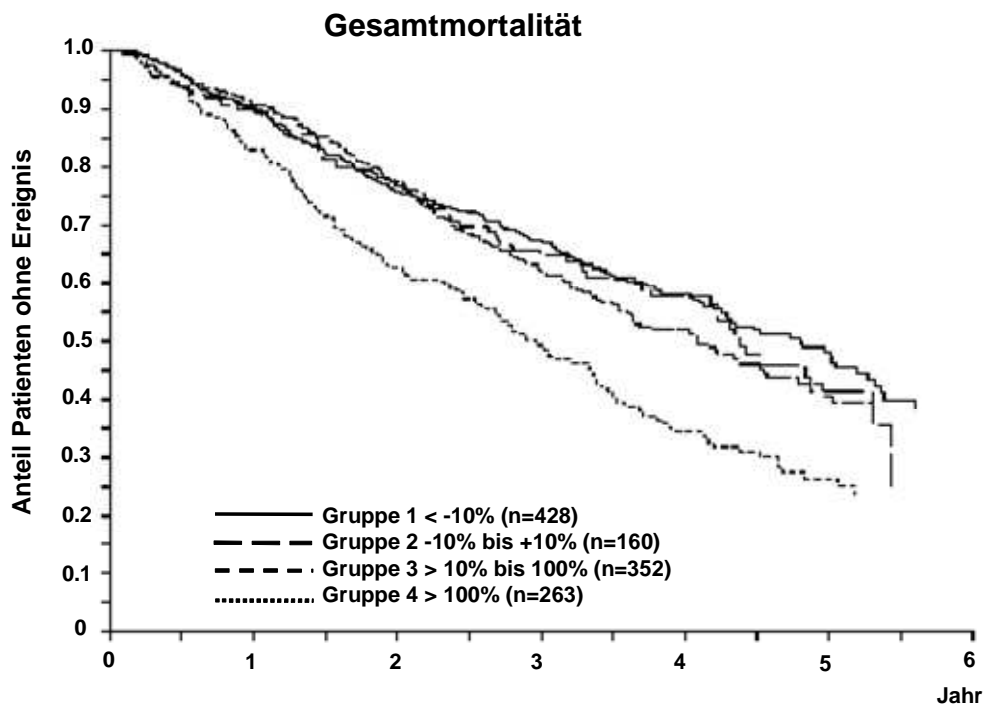


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtmortalität, in Subgruppen entsprechend der Änderung des baseline NT-proBNPs

III ERGEBNISSE

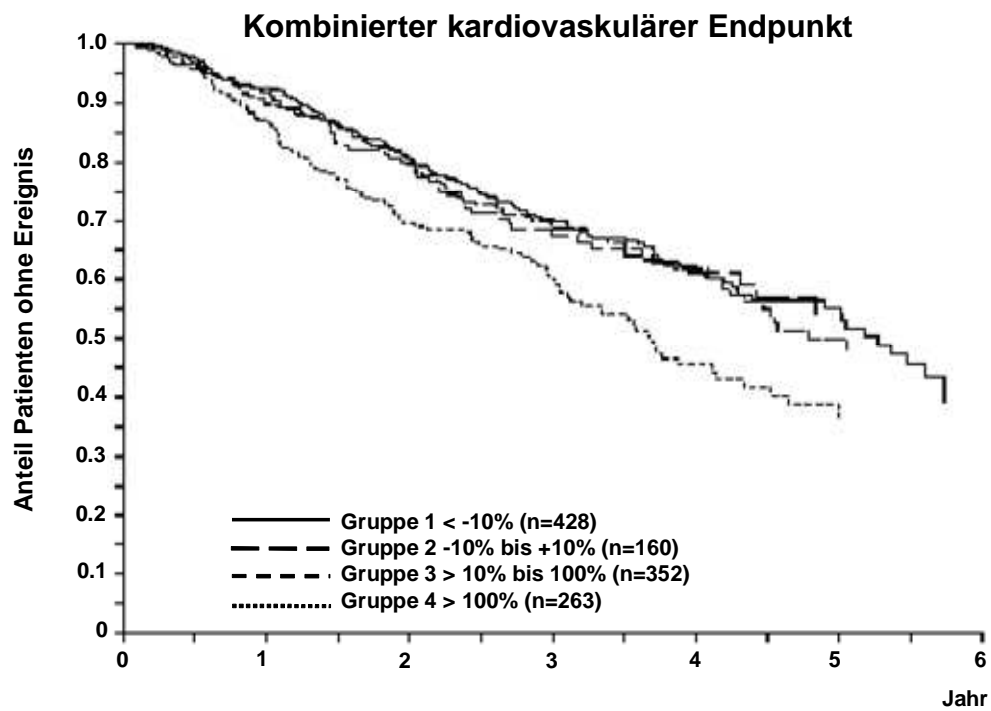


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (kardialer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall), in Subgruppen entsprechend der Änderung des baselinen NT-proBNPs

III ERGEBNISSE

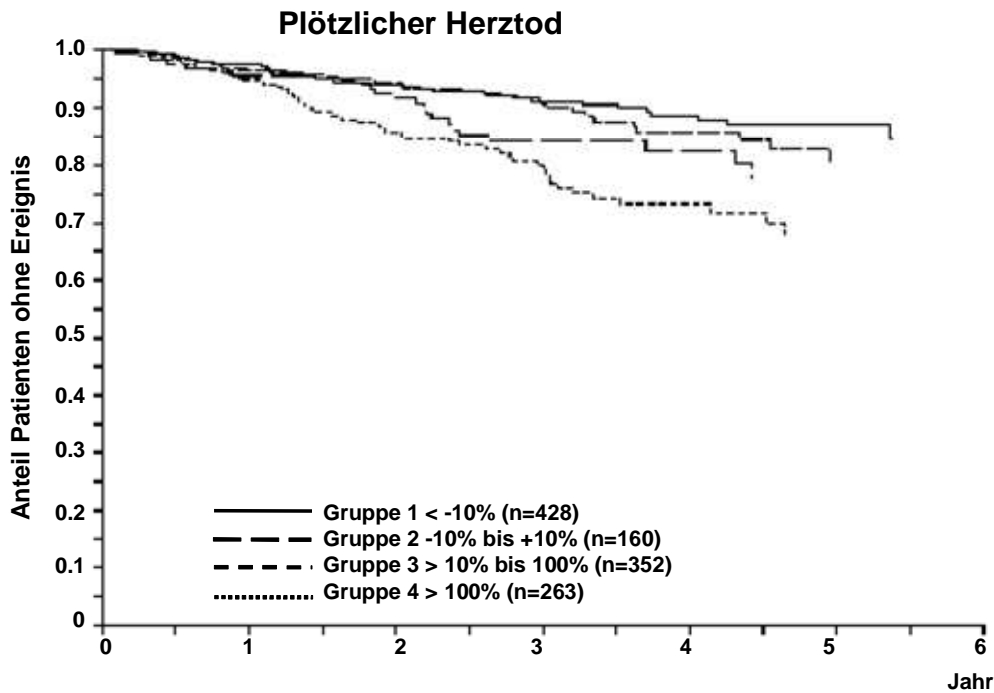


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für plötzlichen Herztod, in Subgruppen entsprechend der Änderung des baseline NT-proBNPs

III.2.3.2 Cox Regressionsanalyse

Kontinuierliche Variable

Das relative Risiko für plötzlichen Herztod, den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und die Gesamtmortalität stieg mit zunehmendem NT-proBNP signifikant an. Für Myokardinfarkt und Schlaganfall wurde keine signifikante Risikoerhöhung gesehen. Diese Ergebnisse sind unabhängig vom baseline NT-proBNP, da Berechnungen mit baseline Werten (weniger, gleich groß oder größer als das Median) zu ähnlichen Ergebnissen führten.

III ERGEBNISSE

Kategorisierte Variable

Patienten mit mehr als doppelt so hohem NT-proBNP hatten im Vergleich zu Patienten mit gleich bleibenden Werten ein um 51 % höheres Risiko für den plötzlichen Herztod, ein 37 % höheres Risiko für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und ein 46 % höheres Risiko für die Gesamtmortalität. Die Ergebnisse der Analysen mit Änderung des baseline NT-proBNPs sind in Tabelle 5 zu sehen.

III ERGEBNISSE

	Änderung des baseline NT-proBNPs (pg/ml)			
	Abnahme ← -10 % n=428	Keine Veränderung -10 bis 10 % n=160	Anstieg >10 -100 % n=352	Anstieg >100 % n=263
Gesamtmortalität				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	183	71	163	167
adjustierte HR ^(a) (95 % KI ^(b))	0.90 (0.68-1.19) P=0.454	___ ^(c)	0.99 (0.74-1.31) P=0.931	1.46 (1.10-1.95) P=0.009
adjustierte HR (95 % KI) mit NT-proBNP als kontinuierliche Variable, 1.23 (1.14–1.34), P<0.001				
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (Myokardinfarkt, kardialer Tod, Schlaganfall)				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	144	52	117	110
adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	1.00 (0.72-1.38) P=0.996	___ ^(c)	0.98 (0.70-1.36) P=0.898	1.37 (0.98-1.92) P=0.068
adjustierte HR (95 % KI) mit NT-proBNP als kontinuierliche Variable, 1.19 (1.07–1.32), P=0.001				
Plötzlicher Herztod				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	39	23	37	53
adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	0.61 (0.36-1.02) P=0.060	___ ^(c)	0.70 (0.42-1.19) P=0.192	1.51 (0.91-2.51) P=0.109
adjustierte HR (95 % KI) mit NT-proBNP als kontinuierliche Variable, 1.45 (1.25–1.69), P<0.001				
Schlaganfall				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	32	12	26	18
adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	0.88 (0.45-1.73) P=0.706	___ ^(c)	0.91 (0.45-1.83) P=0.790	0.96 (0.45-2.02) P=0.908
adjustierte HR (95 % KI) mit NT-proBNP als kontinuierliche Variable, 1.10 (0.89–1.37), P=0.391				
Myokardinfarkt				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	69	19	51	41
adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	1.30 (0.78-2.18) P=0.319	___ ^(c)	1.14 (0.69-1.95) P=0.630	1.35 (0.77-2.36) P=0.290
adjustierte HR (95 % KI) mit NT-proBNP als kontinuierliche Variable, 1.08 (0.92–1.26), P=0.380				

- (a) Die Hazard ratio (HR) wurde adjustiert für Geschlecht, Alter, Atorvastatin-Behandlung, Phosphat, Low density Lipoprotein, glykiertes Hämoglobin A1c, Albumin, Raucheranamnese, systolischer/diastolischer Blutdruck, Body Mass Index, Ultrafiltrationsvolumen, Dialysedauer, arteriovenöse Fistel, Zustand nach Schlaganfall oder transientser ischämischer Attacke, koronare Herzkrankheit (Myokardinfarkt, koronararterielle Bypassoperation, perkutane Koronarintervention), periphere arterielle Verschlusskrankheit und Herzinsuffizienz
- (b) KI - Konfidenzintervall
- (c) Die Gruppe ohne Veränderung (-10 bis 10 %) des NT-proBNPs diente als Referenz für die anderen

Tabelle 5: Änderung des baseline NT-proBNPs nach einem Median von 182 Tagen und relatives Risiko für die Gesamtmortalität, den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt, plötzlichen Herztod, Schlaganfall und Myokardinfarkt

III ERGEBNISSE

III.2.3.3 Subgruppenanalyse plötzlicher Herztod

In Bezug auf den plötzlichen Herztod wurden weitere Subgruppenanalysen durchgeführt, welche zeigten, dass Patienten mit tiefem baseline NT-proBNP (weniger oder gleich dem Median) und anschließendem Anstieg von über 100 % ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko hatten am plötzlichen Herztod zu versterben [HR 3.51 (1.20-10.27)] verglichen mit Patienten mit gleich bleibenden Werten. Das relative Risiko am plötzlichen Herztod zu versterben sank bei Patienten mit baseline NT-proBNP Werten oberhalb des Medians und nachfolgendem Abfall von > 10 % um mehr als die Hälfte [HR 0.42 (0.23-0.76)] verglichen mit Patienten mit gleich bleibendem NT-proBNP.

III.2.4 Einfluss von Atorvastatin auf NT-proBNP

Der Median des baseline NT-proBNP war hoch und betrug 3361 pg/ml. Innerhalb von 6 Monaten stieg NT-proBNP sowohl in der Atorvastatin- als auch in der Placebogruppe signifikant an. Zwischen der Atorvastatin- und Placebogruppe konnte kein signifikanter Unterschied zwischen baseline, post-baseline und Änderung des baseline NT-proBNPs nachgewiesen werden (siehe Tabelle 6).

III ERGEBNISSE

	Placebogruppe			Atorvastatingruppe		
	Baseline ^(a) n = 633	Post-baseline ^(b) n = 606	Änderung nach 6 Monaten ^(c) n = 606	Baseline ^(a) n = 616	Post-baseline ^(b) n = 599	Änderung nach 6 Monaten ^(c) n = 597
NT-proBNP (pg/ml)						
Quartile 1	1392	1667	-714	1462	1463	-1092
Median	3283	3866	227	3438	3852	170
Quartile 3	9941	10'819	2728	8324	10'759	2580
P-Wert ^(d)			<0.001			<0.001
P-Wert ^(e)				0.913	0.692	0.458

- (a) Baseline NT-proBNP vor Randomisierung
- (b) Post-baseline NT-proBNP nach einem Median von 182 Tagen
- (c) Änderung = post-baseline NT-proBNP minus baseline NT-proBNP
- (d) Der P-Wert stammt vom Wilcoxon Test (mit Änderung vom baseline gleich 0), mit dem baseline und post-baseline Wert mit der Atorvastatin- und der Placebogruppe verglichen wurden
- (e) Der P-Wert stammt vom Wilcoxon Rangsummentest, mit dem jeweils baseline und post-baseline NT-proBNP in der Atorvastatin- und der Placebogruppe verglichen wurden

Tabelle 6: Änderung des NT-proBNPs nach 6 Monaten Studiendauer in der Atorvastatin- und der Placebogruppe

III.3 CTnT und seine Wirkung auf plötzlichen Herztod, Schlaganfall, den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und die Gesamtmortalität

III.3.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 7 aufgelistet.

III ERGEBNISSE

Demographische Daten

Alter (Jahre)	65.7 ± 8.3(30-83)
Weibliches Geschlecht	578 (46%)
Body Mass Index (kg/m ²)	27.6 ± 4.8
Raucher	108 (8.6 %)
Ehemalige Raucher	399 (31.8 %)
Bekannte Diabetesdauer (Jahre)	18.1 ± 8.8
Zeit an der Dialyse (Monate)	8.3 ± 6.9

Kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte

Arterielle Hypertonie	1114 (88.8 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	560 (44.6 %)
Herzinsuffizienz	444 (35.4 %)
NYHA I	86 (6.9 %),
NYHA II	290 (23.1 %)
NYHA III	65 (5.2 %)
NYHA IV	2 (0.2 %)
Arrhythmie	236 (18.8)
Myokardinfarkt	221 (17.6 %)
PTCA, CABG, Myokardinfarkt oder KHK	369 (29.4 %)
PTCA, CABG oder Myokardinfarkt	290 (23.1 %)
PTCA oder CABG	163 (13.0 %)
Koronare Herzkrankheit	265 (21.1 %)
Angina pectoris (stabil oder instabil)	171 (13.6 %)
Schlaganfall oder TIA	224 (17.8 %)
Herzklappenerkrankungen	94 (7.5 %)
Andere kardiovaskuläre Erkrankungen	439 (35.0 %)
Alle kardiovaskulären Erkrankungen	1226 (97.7 %)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	145.6 ± 22.0
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	75.8 ± 11.0
LDL Cholesterin (mg/dl)	126 ± 30
Phosphat (mg/dl)	6.1 ± 1.6
Hämoglobin (g/dl)	10.9 ± 1.4
HbA1c (%)	6.7 ± 1.3

Als Durchschnittswerte ± Standardabweichung oder Prozentangabe angegeben
KHK - Koronare Herzkrankheit; PTCA - Perkutane transluminale koronare Angioplastie; CABG - Coronary artery bypass grafting; NYHA - New York Heart Association; TIA - Transiente ischämische Attacke

Tabelle 7: Baseline Patientencharakteristika der 4D Studie

III ERGEBNISSE

III.3.2 Assoziation zwischen baseline cTnT und den Endpunkten

Für die Analyse wurden die cTnT Werte in Quartilen unterteilt: Quartile 1: ≤ 0.031 ng/ml, Quartile 2: $> 0.031 - 0.058$ ng/ml, Quartile 3: $> 0.058 - 0.1$ ng/ml, Quartile 4: > 0.1 ng/ml. Die erste Quartile diente als Referenz.

III.3.2.1 Kaplan-Meier-Kurven

Die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis, sowohl für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und die Gesamtmortalität als auch für plötzlichen Herztod, war in der Patientengruppe aus der 4. Quartile am größten (siehe Abbildungen 13-16). Nach vierjähriger Studiendauer betrug die kumulative Inzidenz für die Gesamtmortalität 0.341 in der ersten Quartile, 0.447 in der zweiten, 0.564 in der dritten Quartile. Die kumulative Inzidenz war doppelt so hoch in der vierten Quartile (0.627) verglichen mit der ersten Quartile. Die kumulativen Inzidenzen für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt nach 4 Jahren betragen 0.292, 0.398, 0.498 und 0.541, für den plötzlichen Herztod 0.82, 0.123, 0.215 und 0.248. Für den Schlaganfall sahen die Daten wie folgt aus: 0.079, 0.099, 0.114 und 0.110.

III ERGEBNISSE

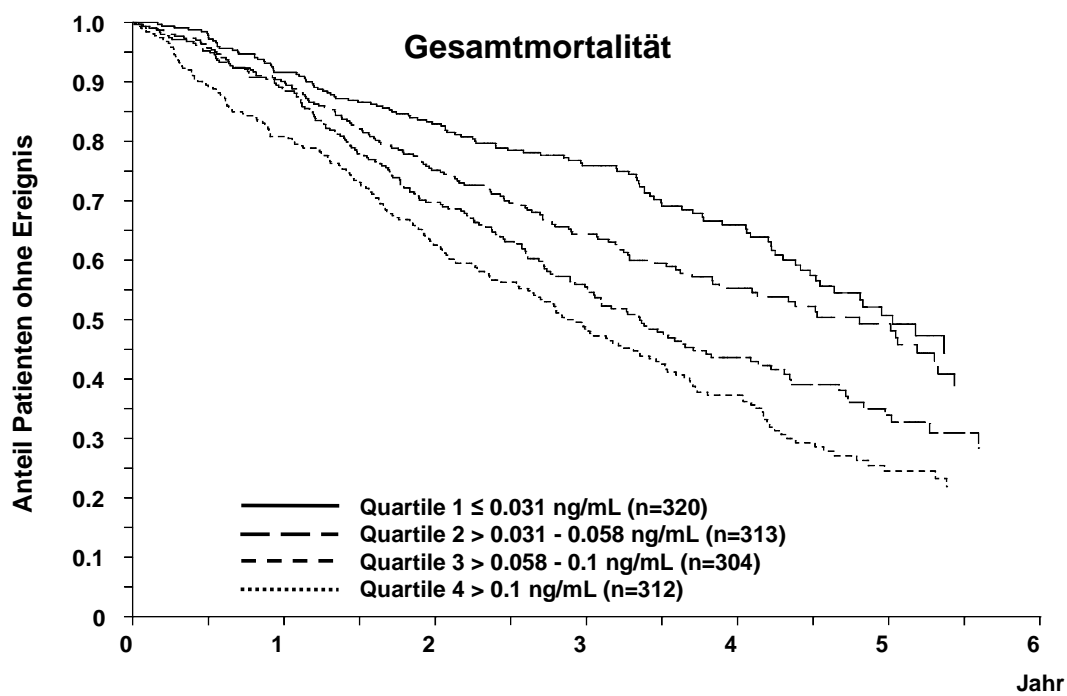


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtmortalität, entsprechend der Quartilen des baseline cTnTs

III ERGEBNISSE

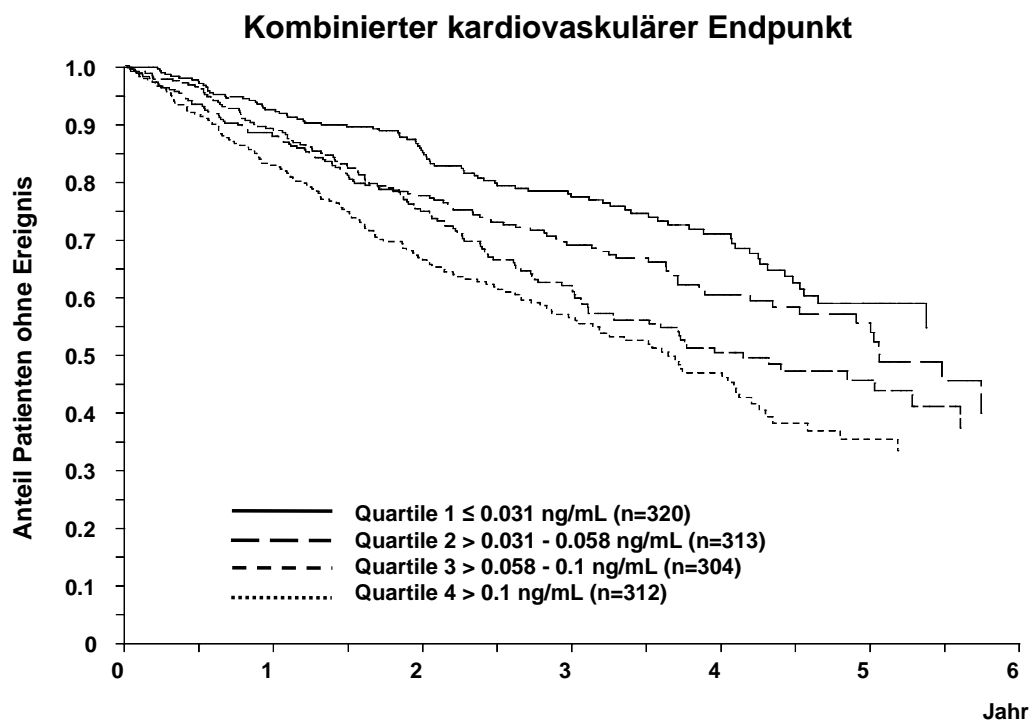


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt, entsprechend der Quartilen des baseline cTnTs

III ERGEBNISSE

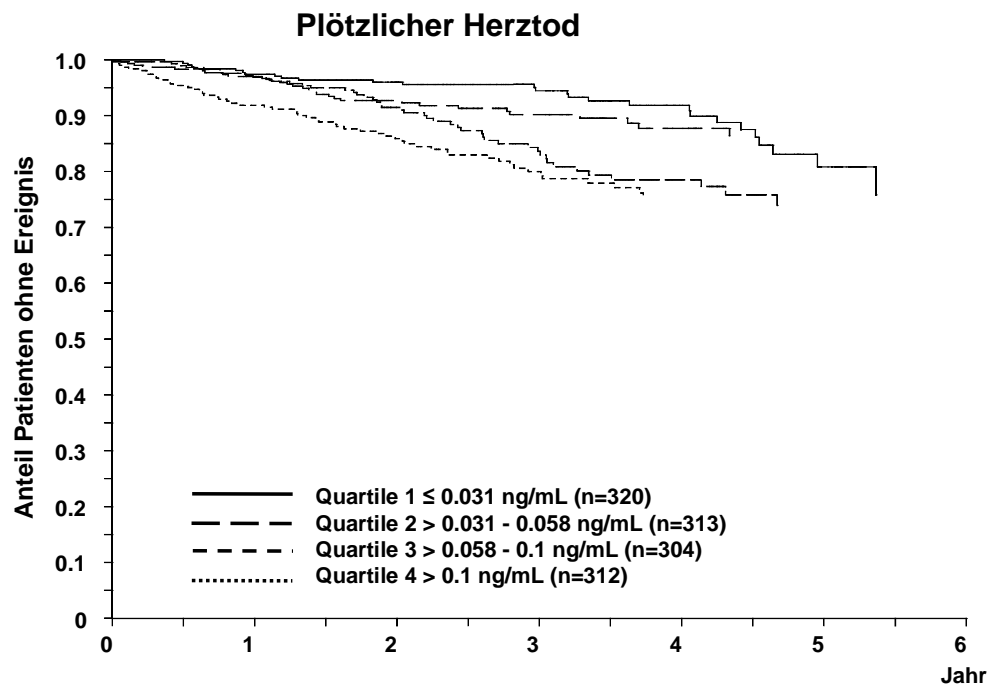


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für plötzlichen Herztod, entsprechend der Quartilen des baseline cTnTs

III ERGEBNISSE

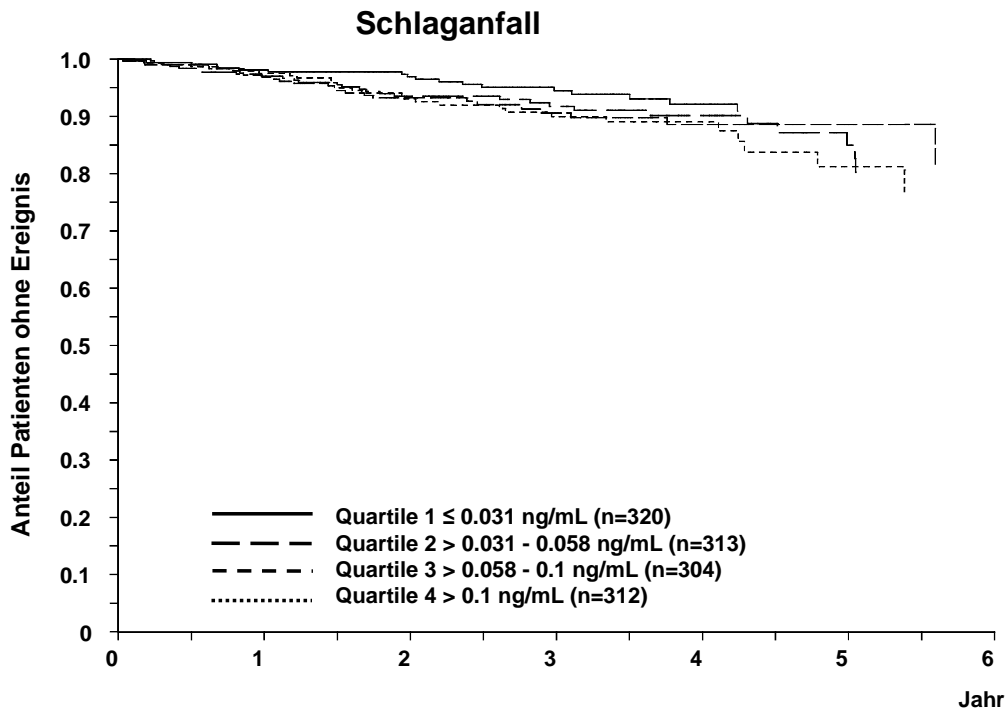


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaganfall, entsprechend der Quartilen des baseline cTnTs

III.3.2.2 Cox Regressionsanalyse

Die multivariate Cox Regressionsanalyse wurde für cTnT als kontinuierliche Variable (logarithmisch transformiert) und als kategorisierte Variable (eingeteilt in Quartilen) berechnet.

Kontinuierliche Variable

In der Analyse mit baseline cTnT als kontinuierlicher Variable stieg das relative Risiko (RR) für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und die

III ERGEBNISSE

Gesamtmortalität, pro Erhöhung des logarithmisch transformierten cTnTs um eine Einheit, jeweils um 29 %, für den plötzlichen Herztod um 32 % und für Schlaganfall um 44 %.

Kategorisierte Variable

Bei Unterteilung der Patienten in Kategorien entsprechend ihrem baseline cTnT hatten diejenigen mit den höchsten baseline cTnT Werten (4. Quartile) ein 83 % höheres Sterberisiko [HR 1.83 (1.43-2.35)] verglichen mit Patienten aus der 1. Quartile. Das Risiko für einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt erhöhte sich bei Patienten aus der vierten Quartile um 91 % [HR 1.91 (1.44-2.53)], für plötzlichen Herztod um 88 % [HR 1.88 (1.17-3.02)] und war für den Schlaganfall sogar mehr als doppelt so hoch [HR 2.44 (1.32-4.51)].

Die Ergebnisse mit baseline cTnT als kontinuierlicher und kategorisierter Variable sind in Tabelle 8 zu sehen.

III ERGEBNISSE

cTnT (ng/ml)	Quartile 1 ≤0.031 n=320	Quartile 2 >0.031- ≤0.058 n=313	Quartile 3 >0.058-≤0.1 N=304	Quartile 4 >0.1 n=312
Gesamtmortalität				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	110	137	164	201
adjustierte HR ^(a) (95 % KI ^(b))	— ^(c)	1.24 (0.96-1.60) P=0.099	1.48 (1.16-1.90) P=0.002	1.83 (1.43-2.35) P<0.0001
adjustierte HR (95 % KI) mit cTnT als kontinuierliche Variable, 1.29 (1.18-1.42) P<0.0001				
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (Myokardinfarkt, kardialer Tod, Schlaganfall)				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	86	109	124	146
adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	— ^(c)	1.31 (0.98-1.75) P=0.064	1.57 (1.18-2.09) P=0.002	1.91 (1.44-2.53) P<0.0001
adjustierte HR (95 % KI) mit cTnT als kontinuierliche Variable, 1.29 (1.16–1.44) P<0.0001				
Plötzlicher Herztod				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	28	30	46	56
adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	— ^(c)	1.01 (0.60-1.70) P=0.972	1.70 (1.05-2.75) P=0.032	1.88 (1.17-3.02) P=0.009
adjustierte HR (95 % KI) mit cTnT als kontinuierliche Variable, 1.32 (1.10-1.59) P=0.004				
Schlaganfall				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	18	28	25	28
adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	— ^(c)	1.86 (1.02-3.37) P=0.043	2.00 (1.07-3.71) P=0.029	2.44 (1.32-4.51) P=0.005
adjustierte HR (95 % KI) mit cTnT als kontinuierliche Variable, 1.44 (1.15-1.80) P=0.002				

(a) Die Hazard ratio (HR) wurde adjustiert für Geschlecht, Alter, Atorvastatin-Behandlung, Phosphat, Low density Lipoprotein, glykiertes Hämoglobin A1c, Albumin, Raucheranamnese, systolischer/diastolischer Blutdruck, Body Mass Index, Ultrafiltrationsvolumen, Dialysedauer, arteriovenöse Fistel, Zustand nach Schlaganfall oder transientser ischämischer Attacke, koronare Herzkrankheit (Myokardinfarkt, koronararterielle Bypassoperation, perkutane Koronarintervention), periphere arterielle Verschlusskrankheit und Herzinsuffizienz

(b) KI - Konfidenzintervall

(c) Die erste Quartile diente als Referenz für die anderen

Tabelle 8: Relatives Risiko für die Gesamtmortalität, den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt, plötzlichen Herztod, Schlaganfall und Myokardinfarkt in Quartilen des baseline cTnTs

III ERGEBNISSE

III.3.3. Änderung des baseline cTnTs und Assoziation mit den Endpunkten

Im Folgenden wurde der Einfluss einer Änderung des cTnTs nach einem Zeitraum von 6 Monaten (Median 182 Tage) auf die Endpunkte untersucht. Die folgenden Kategorien wurden analysiert: Gruppe 1: < - 10 %, Gruppe 2: - 10 % bis + 10 %, Gruppe 3: > 10 bis 100 % und Gruppe 4: > 100 %, die Gruppe mit gleich bleibenden Werten (- 10 % bis + 10 %) diente dabei als Referenz.

III.3.3.1 Kaplan-Meier-Kurven

Die Kaplan-Meier-Analysen zeigen, dass eine Erhöhung des post-baseline cTnTs verglichen zum baseline cTnT zu einer Zunahme der Gesamtmortalität führte. Die kumulative Inzidenz für Gesamtmortalität betrug nach vierjähriger Studiendauer bei Patienten mit abnehmendem cTnT 0.471, bei Patienten mit stabilen Werten 0.446 und bei Patienten mit einer Zunahme des cTnTs von > 10 bis ≤ 100 % 0.503. Die höchste kumulative Inzidenz für Mortalität lag bei 0.660 und wurde bei denjenigen Patienten mit mehr als doppelt so hohem cTnT verglichen zum baseline Wert gesehen. Die kumulative Inzidenz mit einer Änderung des post-baseline cTnTs betragen für die Endpunkte kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt: 0.423, 0.389, 0.399 und 0.551; plötzlicher Herztod: 0.126, 0.154, 0.162 und 0.333; und Schlaganfall: 0.094, 0.069, 0.108 und 0.139.

III ERGEBNISSE

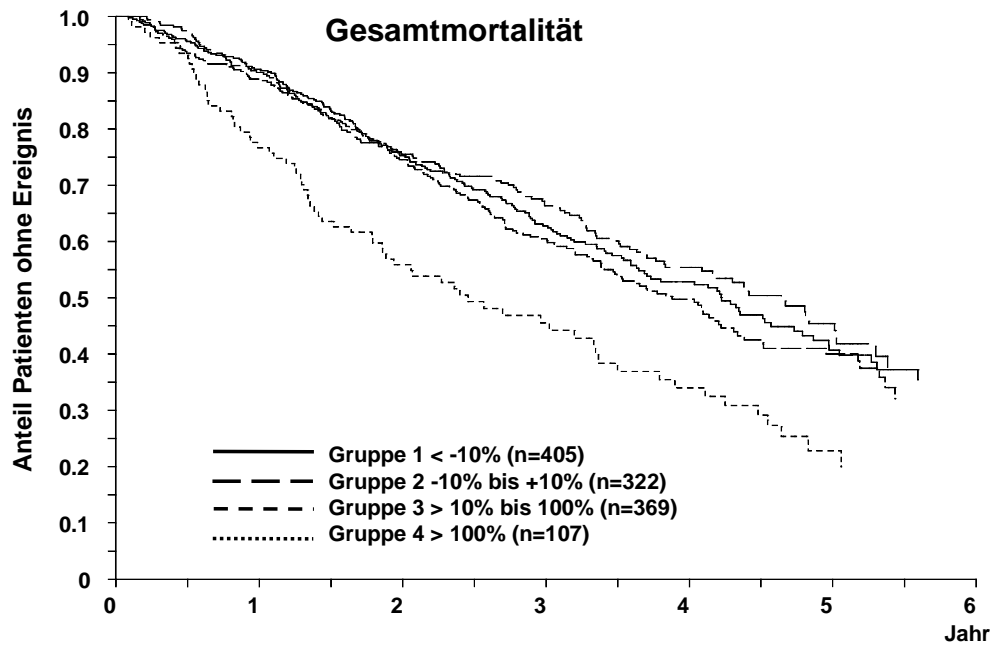


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtmortalität, in Subgruppen entsprechend der Änderung des baseline cTnTs

III ERGEBNISSE

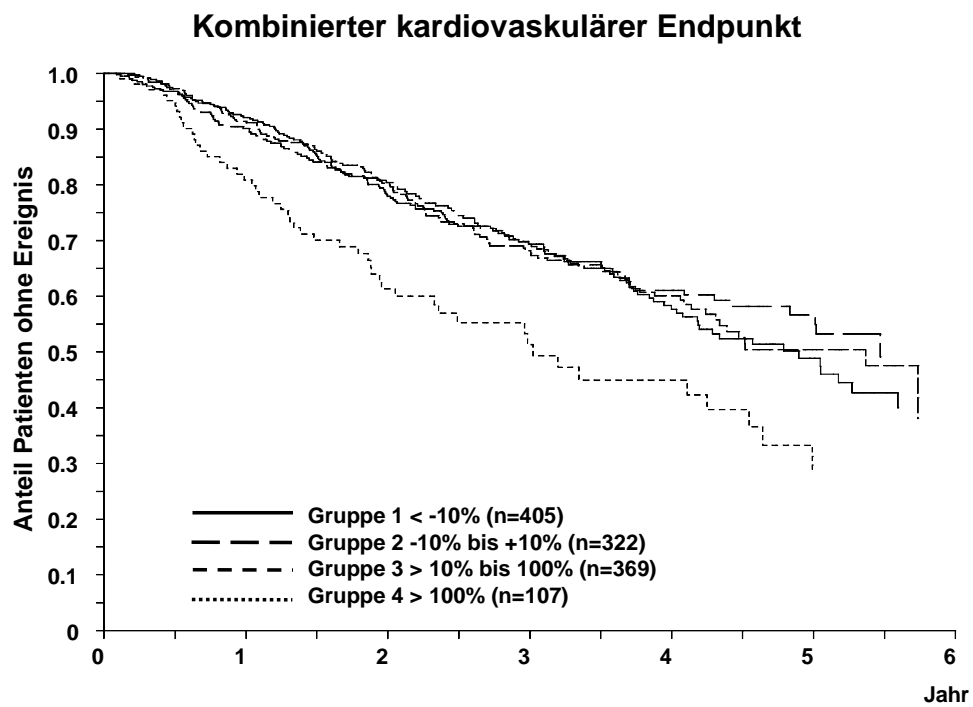


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt, in Subgruppen entsprechend der Änderung des baselinen cTnTs

III ERGEBNISSE

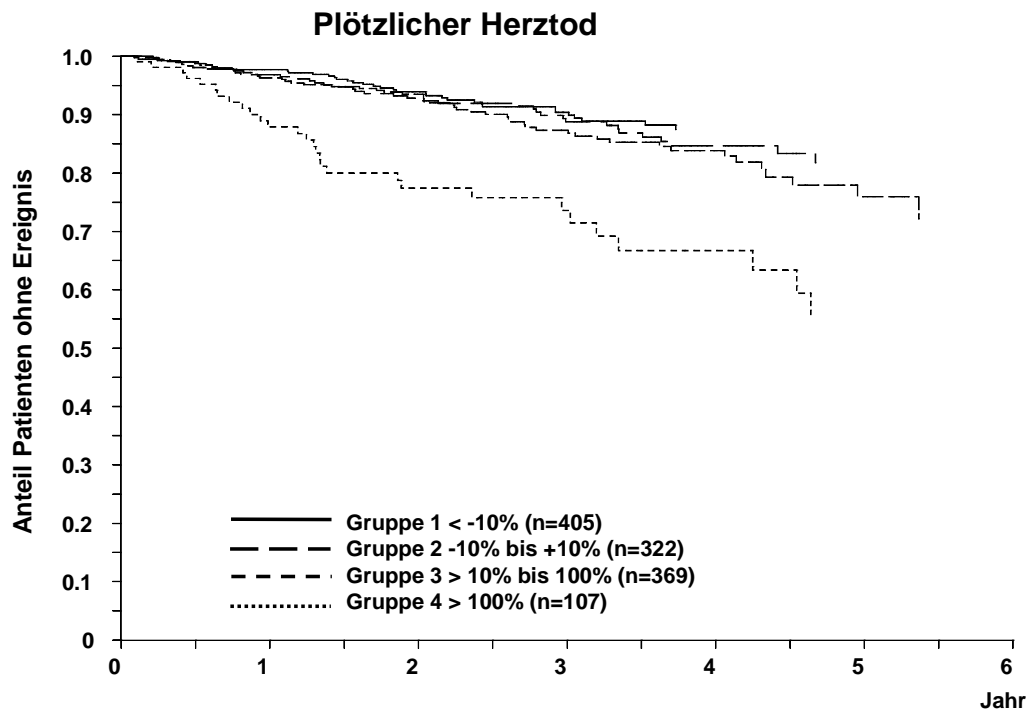


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für plötzlichen Herztod, in Subgruppen entsprechend der Änderung des baselinen cTnTs

III ERGEBNISSE

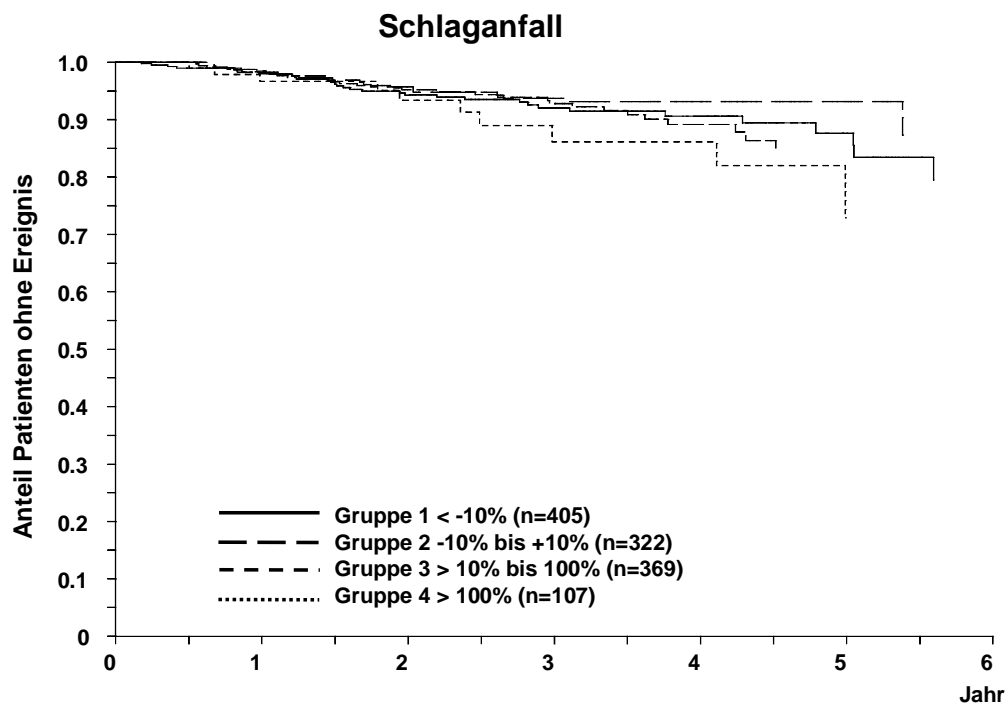


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaganfall, in Subgruppen entsprechend der Änderung des baseline cTnTs

III.3.3.2 Cox Regressionsanalyse

Für die Analysen wurde cTnT als kontinuierliche Variable (logarithmische Transformation des Quotienten von post-baseline und baseline cTnT) sowie als kategorisierte Variable evaluiert. Die Ergebnisse der Analysen mit Änderung des baseline cTnTs sind in Tabelle 9 zu sehen.

Kontinuierliche Variable

Das relative Risiko für die Gesamtmortalität, den kombinierten kardiovaskulären

III ERGEBNISSE

Endpunkt und den plötzlichen Herztod stieg mit zunehmendem cTnT an. Die Risikosteigerung betrug 22 % für die Gesamtmortalität, 24 % für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und 57 % für den plötzlichen Herztod. Schlaganfall war nicht assoziiert mit einer Änderung des baseline cTnTs.

Kategorisierte Variable

Patienten mit einem Anstieg des cTnTs auf mehr als das Doppelte hatten im Vergleich zu Patienten mit gleich bleibenden Werten ein mehr als dreifach höheres Risiko für den plötzlichen Herztod [HR 3.07 (1.87- 5.04)], ein um 92 % höheres Risiko für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt [HR 1.92 (1.37-2.71)] und ein um 87 % höheres Risiko zu versterben [HR 1.87 (1.40-2.50)]. Für Schlaganfall wurde keine signifikante Assoziation gefunden.

III ERGEBNISSE

	Änderung des baseline cTnTs (ng/ml)			
	Abnahme < - 10 %	Keine Veränderung -10 bis 10 %	Anstieg >10 -100 %	Anstieg >100 %
	n=405	n=322	n=369	n=107
Gesamtmortalität				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	186	142	185	71
Adjustierte HR ^(a) (95 % KI ^(b))	1.08 (0.87-1.35) P=0.476	___ ^(c)	1.04 (0.83-1.30) P=0.738	1.87 (1.40-2.50) P<0.0001
Adjustierte HR (95 % KI) mit cTnT als kontinuierliche Variable, 1.22 (1.08-1.37) P=0.001				
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (Myokardinfarkt, kardialer Tod, Schlaganfall)				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	142	105	126	50
Adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	1.10 (0.85-1.41) P=0.480	___ ^(c)	1.00 (0.77-1.30) P=1.000	1.92 (1.37-2.71) P=0.0002
Adjustierte HR (95 % KI) mit cTnT als kontinuierliche Variable, 1.24 (1.07-1.44) P=0.004				
Plötzlicher Herztod				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	36	37	50	29
Adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	0.77 (0.48-1.22) P=0.261	___ ^(c)	1.15 (0.75-1.77) P=0.513	3.07 (1.87- 5.04) P<0.0001
Adjustierte HR (95 % KI) cTnT als kontinuierliche Variable, 1.57 (1.32-1.88) P<0.0001				
Schlaganfall				
Anzahl Ereignisse während der Studie, n	32	18	28	10
Adjustierte HR ^(a) (95 % KI)	1.36 (0.76-2.43) P=0.303	___ ^(c)	1.23 (0.68-2.23) P=0.501	1.86 (0.85-4.03) P=0.119
Adjustierte HR (95 % KI) mit cTnT als kontinuierliche Variable, 1.23 (0.89-1.72) P=0.212				

(a) Die Hazard ratio (HR) wurde adjustiert für Geschlecht, Alter, Atorvastatin-Behandlung, Phosphat, Low density Lipoprotein, glykiertes Hämoglobin A1c, Albumin, Raucheranamnese, systolischer/diastolischer Blutdruck, Body Mass Index, Ultrafiltrationsvolumen, Dialysedauer, arteriovenöse Fistel, Zustand nach Schlaganfall oder transientser ischämischer Attacke, koronare Herzkrankheit (Myokardinfarkt, koronararterielle Bypassoperation, perkutane Koronarintervention), periphere arterielle Verschlusskrankheit und Herzinsuffizienz

(b) KI - Konfidenzintervall

(c) Die Gruppe ohne Veränderung (-10 bis 10 %) diente als Referenz für die anderen

Tabelle 9: Änderung des baseline cTnTs nach einem Median von 182 Tagen und relatives Risiko für die Gesamtmortalität, den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt, plötzlichen Herztod und Schlaganfall

III ERGEBNISSE

III.3.4 Einfluss von Atorvastatin auf cTnT

Der Median des baseline cTnTs betrug 0.058 ng/ml und stieg innerhalb von 6 Monaten nicht signifikant an. Zwischen der Atorvastatin- und Placebogruppe gab es keinen signifikanten Unterschied.

	Placebo			Atorvastatin		
	Baseline ^(a) n = 633	Post-baseline ^(b) n = 606	Änderung nach 6 Monaten ^(c) n = 606	Baseline ^(a) n = 616	Post-baseline ^(b) n = 599	Änderung nach 6 Monaten ^(c) n = 597
cTnT (ng/ml)						
Quartile 25 (1)	0.031	0.032	- 0.010	0.030	0.032	- 0.010
Median	0.060	0.062	0	0.056	0.057	0
Quartile 75	0.103	0.109	0.015	0.096	0.108	0.018
P-Wert ^(d)			0.093			0.017
P-Wert ^(e)				0.484	0.398	0.610

(a) Baseline cTnT vor Randomisierung

(b) Post-baseline cTnT nach einem Median von 182 Tagen

(c) Änderung vom baseline = post-baseline cTnT minus baseline cTnT

(d) Der P-Wert stammt vom Wilcoxon Test (Änderung vom baseline gleich 0), mit dem baseline und post-baseline Wert mit der Atorvastatin- und der Placebogruppe verglichen wurden

(e) Der P-Wert stammt vom Wilcoxon Rangsummentest, mit dem jeweils baseline und post-baseline NT-proBNP in der Atorvastatin- und der Placebogruppe verglichen wurden

Tabelle 10: Änderung des cTnTs nach 6 Monaten Studiendauer in der Atorvastatin- und der Placebogruppe

IV DISKUSSION

Diese post-hoc Analyse der 4D Studie zeigt, dass die kardialen Biomarker NT-proBNP und cTnT mit dem Überleben und der kardiovaskulären Ereignisrate bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 an der Hämodialyse assoziiert sind. Sowohl NT-proBNP als auch cTnT können die Risikostratifizierung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 an der Hämodialyse optimieren, deren Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 29 % sehr schlecht ist.⁵⁴ Gleichzeitig ist der Diabetes mellitus die häufigste Ursache für die Aufnahme in das chronische Dialyseprogramm⁵⁴ und der Anteil dieser Patienten wird wegen der zunehmenden Inzidenz des Diabetes mellitus weiter steigen.⁷⁸

IV.1 Biomarker und Bedeutung für die Klinik

IV.1.1 Gründe für die Erhöhung der Biomarker bei Hämodialysepatienten und Diabetes mellitus Typ 2

NT-proBNP

Der Median von NT-proBNP betrug 3361 pg/ml in der vorliegenden Studie und war um ein Vielfaches erhöht im Vergleich zu normalen Werten (< 125 pg/ml). Sommerer²⁹ und Apple²⁶ beschrieben in ihren Studien erhöhtes NT-proBNP in 99 bis 100 % der Fälle bei asymptomatischen Hämodialysepatienten, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Auch bei Peritonealdialysepatienten wurde von stark erhöhtem NT-proBNP berichtet. In der Studie von Wang et al. bei 230 Patienten betrug der Median des NT-proBNP 5698 pg/ml.²¹ In einer weiteren Studie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, welche nicht dialysepflichtig waren, war NT-proBNP in nur 50 % der Fälle erhöht.¹⁹

Ein wichtiger Faktor, der für die hohen NT-proBNP Werte verantwortlich ge-

macht wird, ist die hohe Prävalenz von linksventrikulären strukturellen und funktionellen Veränderungen. NT-proBNP ist assoziiert mit linksventrikulärer Wandspannung, linksventrikulärer Hypertrophie und Dysfunktion sowohl bei Hämo- als auch bei Peritonealdialyse.^{4,21,22, 24} Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei nichtdialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz beschrieben.^{19, 20} Auch koronare Herzkrankheit und kardiale Ischämie sind sowohl bei chronischer Niereninsuffizienz¹⁹ als auch bei Hämo-^{24, 79} und Peritonealdialyse²¹ eine mögliche Ursache des erhöhten NT-proBNPs. In der vorliegenden Studie war erhöhtes NT-proBNP außerdem signifikant assoziiert mit Arrhythmien. Dieser Zusammenhang wurde auch bei Individuen ohne strukturelle Herzerkrankungen in der Gesamtbevölkerung beobachtet.⁸⁰

Es wurde bereits mehrmals gezeigt, dass NT-proBNP mit abnehmender Nierenfunktion ansteigt.^{14,19,20,21,81,82} Roberts et al. beschrieben die höchsten NT-proBNP Werte bei Patienten an der Dialyse im Vergleich zu prädialytischen und nierentransplantierten Patienten.⁸² In der Studie von Wang et al. bei Peritonealdialysepatienten korrelierte NT-proBNP am stärksten mit der Restnierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [GFR]), gefolgt von linksventrikulärer Ejektionsfraktion und linksventrikulärer Hypertrophie.²¹ Paniagua et al. beschrieben signifikant höheres NT-proBNP bei Patienten ohne Restfunktion der Niere (GFR < 1 ml/min) verglichen mit solchen mit einer Restfunktion (GFR > 1 ml/min).⁸¹ Bei Hämodialysepatienten besteht zudem eine starke inverse Korrelation zwischen NT-proBNP und der 24 Stunden-Urinproduktion.⁸³ Da NT-proBNP hauptsächlich über die Nieren eliminiert wird, könnte NT-proBNP bei reduzierter renaler Ausscheidung im Plasma akkumulieren.^{20, 29, 84} Diese Ergebnisse lassen folgern, dass NT-proBNP Werte abhängig von der Nierenfunktion interpretiert werden müssen.

Des Weiteren wird eine Beeinflussung von NT-proBNP durch die Dialyseart (Verwendung von High flux oder Low flux Membranen)^{5, 85} und Dialyseprozedur selbst (unterschiedliche NT-proBNP Werte vor und nach Dialyse)⁸³ diskutiert. So soll NT-proBNP nur durch Highflux- und nicht durch Lowflux-Membranen

entfernt werden.⁵ Madsen et al. beschrieben signifikant tieferes NT-proBNP unmittelbar nach der Hämodialysesitzung.⁸³

Da NT-proBNP durch linksventrikuläre Wandspannung freigesetzt wird, liegt es nahe, einen Einfluss vom Volumenstatus auf NT-proBNP anzunehmen. Die bisherige Studienlage ist jedoch widersprüchlich. Lee et al. fanden bei Peritonealdialysepatienten keine Assoziation zwischen NT-proBNP und extrazellulärem Wasser, gemessen durch Bioimpedanz.²² Sommerer et al. beschrieben signifikant höheres NT-proBNP bei Hämodialysepatienten mit Hypervolämie, definiert durch ein klinisches Punktesystem (Unterschied des Trockengewichts > 3.5 kg, periphere Ödeme, echokardiographisch bestimmte pulmonale Hypertonie und Dicke von Septum und Hinterwand, fehlender respiratorischer Kollaps der Vena cava inferior sowie radiologische Zeichen von Lungenstauung).²⁹ Eine andere Studie zeigte eine signifikante Korrelation zwischen NT-proBNP und dem Quotienten aus extrazellulärem Wasser und Körpergewicht nur bei Hämodialysepatienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion, jedoch nicht bei Patienten ohne linksventrikuläre Dysfunktion.²³ Wang et al. schließen aus diesen Daten, dass NT-proBNP zwar bei Volumenüberladung ansteige, jedoch eine untergeordnete Rolle in der Bestimmung von akuten Veränderungen des Volumenstatus bei Dialysepatienten spiele.⁶ Hinzu kommt, dass kein Goldstandard zur Bestimmung des Extrazellulärvolumens existiert, was Durchführung und Interpretation der Studien erschwert.

Es existieren widersprüchliche Daten zum Einfluss von Diabetes mellitus auf NT-proBNP Werte. Die Studie von Pfister et al. zeigte eine signifikante Erhöhung von NT-proBNP Werten bei Patienten mit Diabetes mellitus in fortgeschrittenem, multimorbidem Krankheitsstadium jedoch ohne terminale Niereninsuffizienz im Vergleich zu Nicht-Diabetikern.⁸⁶ Auch deFilippi et al. beschrieben bei nicht dialysepflichtigen niereninsuffizienten Patienten eine Korrelation zwischen NT-proBNP und Diabetes mellitus.¹⁹ Anders zeigte sich die Datenlage bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz,

hier bestand kein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und NT-proBNP Werten bei 965 Peritonealdialysepatienten.⁸¹ Auch Sommerer et al. fanden keinen signifikanten Unterschied von NT-proBNP zwischen diabetischen und nicht-diabetischen Hämodialysepatienten.²⁹

Die baseline Patientencharakteristika dieser vorliegenden Substudie stimmen im Wesentlichen mit oben genannten Variablen überein. Wir beobachteten außerdem einen signifikanten Anstieg des Medians von NT-proBNP über die Zeit, welcher möglicherweise eine Progredienz der Erkrankung anzeigt.

Da NT-proBNP mit linksventrikulärer Hypertrophie und Funktion, als auch mit eingeschränkter Nierenfunktion assoziiert ist, könnte NT-proBNP als Marker des kardierenalen Syndroms aufgefasst werden. Außerdem wurde NT-proBNP bereits als Marker für Diagnose und Prognose von Herzinsuffizienz bei Niereninsuffizienz⁸⁷ und als Prognosefaktor für fortschreitende Niereninsuffizienz identifiziert.⁸⁸ NT-proBNP ist der neurohumorale Link zwischen Herz und Niere.

CTnT

Kardiale Troponine sind bei Patienten in den unterschiedlichen Stadien der Niereninsuffizienz auch ohne das Vorliegen von Symptomen eines akuten Koronarsyndroms häufig erhöht.^{29, 40, 41, 43, 46, 89} So wiesen 82-85 % der Hämodialysepatienten^{26, 46} und 67 % der Peritonealdialysepatienten⁴¹ ohne klinisches Bild einer kardialen Ischämie cTnT Werte über dem normalen Cutoff Wert der Allgemeinbevölkerung (< 0.01 ng/ml, 99. Perzentil) auf. Bei nicht-dialysepflichtigen niereninsuffizienten Patienten lag das cTnT bei 43 % über > 0.01 ng/ml und die Prävalenz des erhöhten cTnT stieg mit zunehmender Schwere der Niereninsuffizienz an.⁴⁰ In der vorliegenden Studie finden sich ebenfalls erhöhte cTnT Werte; der Median des cTnT lag bei 0.058 ng/ml. Bei

asymptomatischen Hämodialysepatienten fanden Sommerer et al. mit demselben Assay einen bedeutend tieferen Median (0.022 ng/mL). Ein möglicher Grund sind die unterschiedlichen Patientencharakteristika der beiden Studien. So hatten Patienten bei Sommerer et al. weniger häufig eine vorbekannte koronare Herzkrankheit (20.9 versus 29.4 %) und wiesen einen niedrigeren Body Mass Index (23 versus 27.6 kg/m²) auf. Außerdem waren nur 52.9 % an Diabetes mellitus erkrankt.²⁹

Im Gegensatz zu NT-proBNP blieb das cTnT in unserer Studie über die Zeit von 6 Monaten konstant. Andere Studien mit seriellen Messungen stimmen mit unseren Ergebnissen überein. Mongeon et al. fanden stabile Werte von cTnT innerhalb eines Jahres, mit einer leichten steigenden Tendenz in der zweiten Jahreshälfte.⁹⁰ Conway et al. führten ebenfalls serielle Messungen von cTnT (nach 48 Stunden, nach 8 und 15 Monaten) durch und einzig die Messung nach 15 Monaten zeigte einen signifikant höheren Median von cTnT im Vergleich zum baseline Wert. Sie fanden bei weniger als 10 % der Patienten Erhöhungen von mehr als 100 % nach 15 Monaten, obwohl kleinere Anstiege (> 25 % des baseline cTnTs) häufig waren. Die Autoren folgerten, dass cTnT während Monaten relativ konstant bleibe. Ausgeschlossen waren Patienten mit akutem Koronarsyndrom, welche alle erheblich höhere Werte als die baseline Werte aufwiesen. Da kleinere Erhöhungen häufig, größere (Verdopplungen) jedoch selten waren, schlugen sie vor, dass jährliche cTnT Messungen bei Dialysepatienten als Referenzwert dienen und in der Unterscheidung des akuten Koronarsyndroms helfen könnten.⁸⁹ In den kürzlich publizierten Leitlinien der National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und möglichem akutem Koronarsyndrom eine dynamische Änderung von ≥ 20 % des cTnTs nach Eintreffen in der Klinik zur Diagnose eines akuten Koronarsyndroms empfohlen.⁹¹

Obwohl Studien eine Assoziation zwischen verminderter Nierenfunktion und erhöhtem cTnT beschrieben,^{40, 41} ist es eher unwahrscheinlich, dass erhöhtes

cTnT bei Dialysepatienten durch eine verminderte renale Ausscheidung bedingt ist, da sowohl freies als auch gebundenes cTnT relativ große Moleküle (37 und 77 kD) darstellen. Eine Verbesserung der Nierenfunktion nach Nierentransplantation führte außerdem nicht zu einer Verminderung des cTnTs.⁹² Auch scheint cTnT nicht durch den Dialyseprozess beeinflusst zu werden, da sich prä- und postdialytische Werte mit⁸⁹ oder ohne⁹⁰ Anpassung an die Hämokonzentration nicht unterscheiden.

Es wird angenommen, dass erhöhtes cTnT bei asymptomatischen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz am ehesten ein Hinweis für eine subklinische Myokardnekrose oder -schädigung darstellt. In der Studie von Ooi et al. war cTnT assoziiert mit stattgehabten, aktuellen oder heilenden Myokardnekrosen.⁹³ De Filippi et al. beschrieben bei asymptomatischen Hämodialysepatienten eine starke Korrelation zwischen Höhe des cTnTs und Schwere der angiographisch festgestellten koronaren Herzkrankheit.⁴⁴ cTnT korrelierte in dieser Patientenpopulation auch mit dem computertomographisch festgestellten Grad der Koronararterienverkalkungen.⁹⁴ Ein Großteil der Patienten der 4D Studie (> 50 %) zeigte erhöhtes baseline cTnT (> 0.01 ng/ml). Keiner der Patienten hatte eine akute Myokardischämie zu Studienbeginn oder innerhalb der 3 Monate vor Studieneinschluss. Deshalb können die erhöhten cTnT Werte zu Studienbeginn nicht auf einem akuten Koronarsyndrom beruhen. Die Hälfte der Studienteilnehmer litt an einer koronaren Herzkrankheit, so dass das erhöhte cTnT nicht allein durch die koronare Herzkrankheit erklärt werden kann. Dies steht im Einklang mit anderen Studien, welche eine Assoziation von cTnT und anderen kardialen Veränderungen wie linksventrikulärer Hypertrophie und linksventrikulärer Dysfunktion sowohl bei Hämo- als auch bei Peritonealdialysepatienten fanden.^{47, 95, 96} In der Studie von Mallamaci et al. schien cTnT stärker mit der linksventrikulären Masse als mit kardialer Ischämie assoziiert zu sein.⁴⁷ Wang et al. fanden eine starke Assoziation zwischen cTnT und Herzinsuffizienz, unabhängig von linksventrikulärer Hypertrophie und linksventrikulärer Funktion. Die Autoren vermuteten, dass erhöhtes cTnT subklinische Myokardnekrose oder Myokardfibrose widerspiegeln und

einen globalen Marker für geschädigtes Myokard und linksventrikuläre Dysfunktion darstelle.⁹⁵ Sharma et al. beschrieben erhöhtes cTnT im Zusammenhang mit myokardialer Dysfunktion und wahrscheinlich subklinischer Zellschädigung bedingt durch ventrikuläre Dilatation, verminderte linksventrikuläre systolische Funktion und erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck.⁹⁶

Diabetes mellitus scheint ebenfalls einen Einfluss auf das cTnT zu haben. Mehrere Studien beschrieben eine Assoziation zwischen erhöhtem cTnT und Diabetes mellitus.^{24, 40,41, 45, 96, 97} Patienten mit Diabetes und terminaler Niereninsuffizienz zeigen eine hohe Prävalenz von koronarer Herzkrankheit. Außerdem ist der Diabetes mellitus unabhängig von der myokardialen Ischämie mit funktionellen, biochemischen und morphologischen Herzabnormalitäten assoziiert,⁹⁸ welche cTnT und NT-proBNP beeinflussen könnten.

IV.1.2 Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt und Mortalität

NT-proBNP

In unserer Studie war das zu Studieneinschluss gemessene NT-proBNP ein Risikofaktor für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und die Gesamtmortalität. Je höher NT-proBNP war, desto größer war die Wahrscheinlichkeit einen Endpunkt zu erreichen. Eine Erhöhung von logNT-proBNP um eine Einheit steigerte das relative Risiko einen kardiovaskulären Endpunkt zu erreichen um 24 % und zu versterben um 27 %. Obwohl Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in der Anamnese (z.B. Herzinfarkt, koronare Bypassoperation, perkutane transluminale Koronarangiographie [PTCA] oder angiographisch dokumentierte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Herzinsuffizienz) ein signifikant höheres baseline NT-proBNP aufwiesen, war die Assoziation zwischen NT-proBNP und

Gesamtmortalität auch unabhängig von den Begleiterkrankungen (Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit) zu Beginn der Studie. Des Weiteren wurde der Effekt einer zweiten Messung von NT-proBNP nach 6 Monaten auf die Endpunkte untersucht. Solche Follow-up Messungen von NT-proBNP bei niereninsuffizienten Patienten sind bisher einzigartig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen einer Zunahme des post-baseline NT-proBNPs verglichen zum baseline NT-proBNP und erhöhtem Risiko sowohl für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt als auch für die Gesamtmortalität gefunden. So hatten Patienten mit einem Anstieg von NT-proBNP um $\geq 100\%$ das höchste Risiko einen der beiden Studienendpunkte zu erreichen verglichen mit gleich bleibenden Werten (NT-proBNP $\pm 10\%$ vom baseline Wert) oder geringeren Zu- ($< 100\%$) oder sogar Abnahmen ($> 10\%$) der NT-proBNP Werte. Patienten mit mehr als doppelt so hohem post-baseline NT-proBNP hatten im Vergleich zu Patienten mit gleich bleibenden Werten ein um 37 % höheres Risiko für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und ein um 46 % höheres Sterberisiko. Der Vorhersagewert von NT-proBNP blieb auch nach Adjustierung für andere Variablen (Geschlecht, Alter, Behandlung mit Atorvastatin, Phosphat, Low Density Lipoprotein, Hämoglobin, glykiertes Hämoglobin A1c, Albumin, Raucheranamnese, systolischer und diastolischer Blutdruck, Body Mass Index, Ultrafiltrationsvolumen, Dialysedauer, arteriovenöse Fistel, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke in der Anamnese sowie Anamnese von koronarer Herzkrankheit [Herzinfarkt, koronare Bypassoperation, PTCA oder angiographisch dokumentierte koronare Herzkrankheit], periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Herzinsuffizienz) bestehen, die die Prognose von Patienten an der Hämodialyse beeinflussen. Die Tatsache, dass NT-proBNP nach Einschluss von diesen Variablen in das Modell bestehen blieb, spricht dafür, dass NT-proBNP ein wichtiger Indikator zur Risikostratifizierung bei Hämodialysepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist.

Wie bereits in anderen Studien gezeigt werden konnte, war NT-proBNP auch in dieser Untersuchung ein Risikofaktor für die Gesamtmortalität.^{14,15, 1921,26,14,}

²⁹ Das relative Risiko für Mortalität (HR_{4. vs. 1. Quartile} 2.06; 95 % KI 1.60-2.67) war kleiner als bei Peritonealdialysepatienten (HR_{4. vs. 1. Quartile} 4.97, 95% KI 1.35-18.28)²¹ oder bei Patienten ohne Nierenerkrankungen (HR_{4. vs. 1. Quartile} 3.80, 95 % KI 1.99–7.28)¹⁴ beschrieben. Laut Winkler et al. könnte das unter anderem durch die hohe Mortalität in der vorliegenden Studie bedingt sein. Nach einer Beobachtungszeit von 4 Jahren betrug die kumulative Mortalität bei Patienten mit NT-proBNP ≥ 400 und < 2000 pg/ml 0.34 und bei Patienten mit NT-proBNP > 2000 pg/ml 0.57. Die entsprechenden kumulativen Raten waren in einer nierengesunden Studienpopulation 0.12 und 0.29.¹⁴ Da die Gesamtmortalität in der letztgenannten Studie viel geringer war, könnte das relative Sterberisiko entsprechend höher sein.⁹⁹

Neben Wang et al. gibt es weitere große Studien von Patienten an der Peritonealdialyse, in denen die prognostische Bedeutung von NT-proBNP und Outcome untersucht wurde. Eine kürzlich publizierte mexikanische Studie von Paniagua et al. zeigte bei 965 Peritonealdialysepatienten nach einer Beobachtungszeit von 2 Jahren ebenfalls einen starken prädiktiven Wert von NT-proBNP für die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität (definiert als Tod durch kardiale oder cerebrovaskuläre Erkrankung). Sie beschrieben einen Cut off Wert für NT-proBNP (3465 pg/ml), der bei Unterschreitung einen Überlebensvorteil für die Patienten aufwies.⁸¹ In einer weiteren Studie demonstrierten Paniagua et al. den Einfluss von NT-proBNP, Flüssigkeitskontrolle und verschiedenen Dialysemodalitäten auf die Mortalität. Es handelte sich dabei um eine prospektive, multizentrische Studie mit 753 Patienten und einer Beobachtungszeit von 16 Monaten. Die Patienten waren eingeteilt nach Dialysemodalität. 230 erhielten eine kontinuierliche ambulante, 135 eine automatisierte Peritonealdialyse und 388 eine Hämodialyse. Die Autoren nahmen an, dass die verschiedenen Dialysemodalitäten unterschiedliche Auswirkungen auf den Volumenstatus hätten und somit die Konzentration von NT-proBNP indirekt beeinflussen würden. Sie zeigten jedoch, dass unabhängig von der Dialysemodalität und vom Volumenstatus (gemessen durch Bioimpedanz) NT-proBNP einen prädiktiven Wert für die kardio-

vaskuläre und die Gesamtmortalität hatte. Von den insgesamt 182 Todesfällen waren 47 % kardiovaskulär bedingt,¹⁰⁰ was mit den Ergebnissen der 4D Studie übereinstimmt (50 % der Gesamttodesfälle kardiovaskulär bedingt).

Mehrere kleinere Studien beschrieben einen prognostischen Wert von NT-proBNP bei Hämodialysepatienten, und dies trotz mehrheitlich erhöhten baseline Werten.^{26, 27, 29, 83, 101} Sommerer et al. fanden in ihrer Studie bei 134 Hämodialysepatienten ähnliche Ergebnisse bezüglich NT-proBNP und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität wie in dieser Arbeit. In einer Beobachtungszeit von 3 Jahren starben 23 der 134 Patienten durch kardiovaskuläre Ereignisse. Die Patienten mit einer kardialen Todesursache wiesen dabei ein signifikant höheres NT-proBNP als überlebende Patienten auf [9649 (2132–19558) versus 4026 (1864–8226) pg/ml; $p < 0.05$]. Des Weiteren beschrieben sie eine Korrelation von NT-proBNP mit dem Volumenstatus der Patienten (bestimmt durch ein klinisches Punktesystem). Hypervoläme Patienten erreichten früher einen Endpunkt.²⁹

Die bisher einzige Studie mit seriellen Messungen von NT-proBNP wurde von Ortega et al. durchgeführt. In dieser Studie wurde bei 46 Hämodialysepatienten untersucht, ob eine strikte Flüssigkeitskontrolle einen Einfluss auf NT-proBNP und cTnT hatte. Ortega et al. fanden jedoch keinen signifikanten Unterschied der Biomarker in den seriellen Messungen. Die Biomarker blieben vielmehr über die Beobachtungszeit von einem Jahr stabil oder nahmen bei Patienten mit höheren baseline Werten sogar ab. Die Autoren folgerten, dass eine kontinuierliche Prävention von Volumenüberladung womöglich der Schlüsselpunkt sei, um einer fortschreitenden kardialen Schädigung vorzubeugen. Als Begründung führten sie eine Reduktion von intrakardialen mechanischen Kräften und linksventrikulärem Füllungsdruck an.¹⁰²

Die größere Studie von Apple et al. untersuchte prädialytisch gemessenes NT-proBNP bei 399 Hämodialysepatienten. Sie zeigte, dass NT-proBNP eingeteilt in Tertilen, nach einer Beobachtungszeit von 2 Jahren ein

signifikanter Prädiktor für Mortalität war. Außerdem wies NT-proBNP in der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurvenanalyse in Bezug auf die Mortalität die größte Fläche unter der Kurve auf verglichen mit cTnT oder hochsensitivem C-reaktivem Protein.²⁶ Madsen et al. zeigten bei 109 Hämodialysepatienten, dass sowohl prädialytisch als auch postdialytisch gemessenes NT-proBNP prognostische Aussagekraft in Bezug auf die 2-Jahres-Mortalität besaß.⁸³

Roberts et al. beschrieben bei 108 Dialysepatienten nach einem Follow-up von 2.5 Jahren einen prädiktiven Wert von NT-proBNP für Mortalität, jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht für kardiovaskuläre Ereignisse (definiert als kardialer Tod, Myokardinfarkt, Interventionen bei koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall, Intervention bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Darmischämie).⁸² Diese fehlende Assoziation könnte durch die kleine Fallzahl bedingt sein.

Mehrere Studien zeigten, dass die prognostische Aussagekraft von NT-proBNP unabhängig von linksventrikulärer Hypertrophie und linksventrikulärer systolischer Funktion sei und zusätzliche prognostische Information bezüglich kardiovaskulärer und der Gesamtmortalität bei terminal niereninsuffizienten Patienten liefere.^{21, 24} Satyan et al. beschrieben eine Assoziation von NT-proBNP mit Gesamt- und kardiovaskulärer Mortalität (definiert als Tod durch Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenödem oder plötzlicher Herztod), unabhängig von der linksventrikulären systolischen Funktion. Die Studie umfasste 150 asymptotische Hämodialysepatienten, davon 36 % mit Diabetes mellitus. Zweiundsiebzig Prozent waren afroamerikanischer Herkunft. Die Beobachtungszeit betrug 2 Jahre. Bei Einteilung der Patienten anhand des NT-proBNP in Quartilen, zeigte sich eine Assoziation von Quartile 3 und 4 mit kardiovaskulärer und Gesamtmortalität. Das relative Risiko für die Gesamtmortalität war vierfach erhöht ($HR_{4. \text{ vs. } 1. \text{ Quartile}} 4.0$, 95% KI 1.3-12.4) und achtfach ($HR_{4. \text{ vs. } 1. \text{ Quartile}} 8.5$, 95 % KI 1.0-70.0) für kardiovaskulären Tod. Zu den häufigsten Ursachen für kardiovaskulären Tod zählte der

plötzliche Herztod, gefolgt von Myokardinfarkt, Schlaganfall und Linksherzversagen.²⁴ Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei nichtdialysepflichtiger Niereninsuffizienz gefunden. Vickery et al. beschrieben eine wichtige prognostische Rolle von NT-proBNP bei nichtdialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in den Stadien 3 bis 5. Sie zeigten, dass NT-proBNP bei diesen Patienten ein starker unabhängiger Risikofaktor für Mortalität war und zusätzliche prognostische Aussagekraft auch nach Integration von vaskulären Vorerkrankungen und Echokardiographiebefund in das Modell lieferte.¹⁰³

Alle diese Daten bekräftigen die prognostische Wichtigkeit einer einzelnen Messung von NT-proBNP unabhängig vom Zeitpunkt der Messung (unmittelbar vor oder nach Dialyse oder am Dialyse-freien Tag). Weitere Untersuchungen sind nötig, um den in unserer Studie gefundenen prognostischen Zugewinn von seriellen Messungen zu evaluieren.

CTnT

Patienten mit niedrigen Ausgangswerten für cTnT zeigten wie schon bei NT-proBNP ein besseres Überleben und ein geringeres Auftreten von kardiovaskulären Endpunkten im Vergleich zu Patienten mit höheren Werten. Pro Erhöhung von log cTnT um eine Einheit war das relative Risiko einen kardiovaskulären Endpunkt zu erreichen und zu versterben um 29 % gesteigert. CTnT war dabei unabhängig von kardiovaskulären Erkrankungen in der Anamnese oder von anderen Variablen, welche die Endpunkte bei dialysepflichtigen Patienten beeinflussen. Des Weiteren wurde eine Korrelation zwischen einer Zunahme des post-baseline cTnTs nach 6 Monaten und erhöhtem Risiko sowohl für die Gesamt- als auch für die kardiovaskulären Endpunkte, unabhängig vom baseline cTnT gefunden. Eine Erhöhung von cTnT um 100 % stand im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko die Endpunkte

zu erreichen verglichen mit gleich bleibenden Werten (cTnT \pm 10 % vom baseline Wert). Eine Verdopplung des cTnT nach 6 Monaten steigerte das relative Risiko für die Gesamtmortalität um 87 % und für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt um 92 %. Kleinere Zu- (< 100 %) oder Abnahmen (> 10 %) von cTnT wiesen keinen signifikanten Zusammenhang mit den Endpunkten auf. Ooi et al. führten ebenfalls serielle Messungen von cTnT durch. Die post-baseline Messung nach mindestens einem Jahr zeigte bei 63 % der verstorbenen Patienten und bei 58 % der Patienten, welche einen kardialen Tod erlitten, eine Erhöhung von cTnT um > 60 %. Eine Abnahme des post-baseline cTnTs wurde lediglich bei 14 % der verstorbenen Patienten gefunden.⁴⁵

Das relative Risiko für die Gesamtmortalität (HR_{4. vs. 1. Quartile} 1.8, 95 % KI 1.4–2.6) war vergleichbar mit den Ergebnissen von deFilippi et al. bei 224 Hämodialysepatienten (HR_{4. vs. 1. Quartile} 2.8, 95 % KI 1.5–5.0).⁴⁴ Eine große Studie von Apple et al. zeigte bei 733 Hämodialysepatienten eine kumulative 2-Jahres-Mortalität von 26 % bei Patienten mit cTnT \geq 0.01 ng/ml und < 0.04 ng/ml, diese erhöhte sich auf 39 % bei Patienten mit cTnT zwischen \geq 0.04 und < 0.1 ng/ml sowie auf 47 % bei cTnT Werten \geq 0.1 ng/ml.⁴⁶ Diese Daten für die kumulative 2-Jahres-Mortalität sind höher als in unserer Studie (17 % bei Patienten mit cTnT \leq 0.031 ng/ml, 25 % bei cTnT > 0.031 und \leq 0.058 ng/ml, 30 % bei cTnT > 0.058 und \leq 0.1 ng/ml, 38 % bei cTnT > 0.1 ng/ml). Der Grund für die erhöhte kumulative Mortalität bei Apple et al. ist nicht klar. Die Patientencharakteristika unterscheiden sich geringfügig in beiden Studien: Bei Apple et al. waren Patienten länger an der Dialyse (1.6 Jahre versus 8.6 Monate), wiesen jedoch eine niedrigere Prävalenz für Myokardinfarkte (13 versus 18 %) oder Diabetes (46 versus 100 %) in der Anamnese auf als in unserer Studie. Alter, Geschlechterverhältnis und Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit waren vergleichbar. Eventuell könnte die Dialysedauer diesen Unterschied erklären. Auch in der Metaanalyse von Khan et al. war erhöhtes cTnT assoziiert mit einer längeren Zeit an der Dialyse.¹⁰⁴ Wood et al. zeigten allerdings einen prädiktiven Wert von

cTnT auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vor Beginn einer Dialysebehandlung. Patienten mit cTnT > 0.1 ng/ml wiesen eine Mortalität von 42 % innerhalb von zwei Jahren auf (bei cTnT < 0.1 ng/ml von 14%),¹⁰⁵ was mit unseren Ergebnissen vergleichbar ist. Des Weiteren fanden Apple et al. in der multivariaten Analyse bei Patienten mit cTnT > 0.01 ng/ml ein vier- bis fünffach höheres Sterberisiko verglichen mit Patienten mit nicht nachweisbaren Werten. Das Risiko war unabhängig von Diabetes mellitus oder kardiovaskulären Vorerkrankungen.⁴⁶

Eine Metaanalyse von Khan et al., welche Daten von 28 Studien mit insgesamt 3931 Patienten zusammenfasste, zeigte, dass cTnT ein wichtiger Marker zur Risikostratifizierung bei terminal niereninsuffizienten Patienten war und Therapieentscheidungen erleichtern konnte. Die Daten signalisierten ebenfalls, dass cTnT > 0.1 ng/ml nützlich für die Identifikation einer Subgruppe asymptomatischer Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und schlechtem Überleben ist. Außerdem war cTnT > 0.1 ng/ml mit einem höheren Risiko für kardialen Tod verbunden.¹⁰⁴ Sommerer et al. bestätigten den Zusammenhang zwischen cTnT und erhöhter Mortalität und Morbidität bei Hämodialysepatienten nach einem Follow-up von 3 Jahren. Für cTnT > 0.026 ng/ml fanden sie ein relatives Risiko von 2.12 (95 % KI 1.24–3.62) für einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Intervention bei koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit und ischämischem Schlaganfall mit Intervention der Karotiden). Patienten mit einer kardialen Todesursache hatten signifikant höhere prädialytische cTnT Werte als überlebende Patienten [0.040 (< 0.01–0.177) versus 0.018 (< 0.001–0.047) ng/ml; $p < 0.05$].²⁹

Auch bei Peritonealdialysepatienten war cTnT assoziiert mit erhöhter Morbidität und Mortalität.^{41,106} Wang et al. fanden, dass cTnT ein starker Prognosefaktor für Mortalität, kardiovaskuläre Endpunkte und nicht-kardiovaskulärer Tod war, unabhängig von Inflammation, residualer Nierenfunktion, koronarer Herzkrankheit in der Anamnese, linksventrikulärer Hypertrophie und

Dysfunktion. Außerdem besaß cTnT zusätzlich zum Echokardiographiebefund (linksventrikuläre Hypertrophie und Dysfunktion) eine gute prognostische Aussagekraft.⁴¹ Han et al. beschrieben bei Peritonealdialysepatienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese eine starke Assoziation zwischen cTnT > 0.1 ng/ml und kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von 3 Jahren verglichen mit cTnT < 0.1 ng/ml. Im Vergleich mit hoch sensitivem C-reaktiven Protein (hsCRP) und Interleukin 2 hatte cTnT die stärkste prognostische Aussagekraft, gefolgt von hsCRP.¹⁰⁶

In der NECOSAD Studie, einer multizentrischen prospektiven Studie mit 847 Dialysepatienten, wurde eine Assoziation zwischen cTnT und kardiovaskulär sowie nicht-kardiovaskulär bedingter Mortalität gefunden. Im Gegensatz zu anderen Studien fand sich nur ein begrenzter zusätzlicher prognostischer Nutzen für cTnT verglichen mit anderen bekannten klinischen Faktoren bei Dialysepatienten. Ein Unterschied zwischen Peritoneal- und Hämodialysepatienten, residualer Nierenfunktion und kardiovaskulären Vorerkrankungen wurde nicht gefunden.⁴²

Dialysepatienten weisen eine hohe Prävalenz an systolischer Dysfunktion auf.¹⁰⁷ Wang et al. zeigten bei 222 asymptomatischen Peritonealdialysepatienten, dass cTnT ein guter prognostischer Indikator zur frühen Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko für zukünftige symptomatische Herzinsuffizienz war. Dabei besaß cTnT eine stärkere statistische Aussagekraft als Prädiktor für Herzinsuffizienz als die Echokardiographieparameter linksventrikuläre Hypertrophie und linksventrikuläre Funktion.⁹⁵ De Filippi et al. beschrieben einen prädiktiven Wert von cTnT für koronare Mehrgefässerkrankung.⁴⁴

In der vorliegenden Studie hatten beide Biomarker prognostische Aussagekraft für Mortalität und kardiovaskuläre Endpunkte. Welcher Biomarker, NT-proBNP oder cTnT, die höchste Aussagekraft besitzt, wurde nicht untersucht. Nur wenige Studien verglichen die prognostische Aussagekraft von cTnT

und NT-proBNP bei Hämodialysepatienten. Die Ergebnisse von Satyan et al. zeigten, dass sowohl NT-proBNP als auch cTnT Prädiktoren für die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität nach einem Follow-up von 2 Jahren waren, wobei cTnT ein schwächerer Prädiktor war. Eine Kombination von NT-proBNP und cTnT schien keinen zusätzlichen prognostischen Gewinn in Bezug auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität zu haben im Vergleich zu NT-proBNP allein (im kombinierten Vergleich von NT-proBNP und cTnT verlor cTnT die statistische Signifikanz).²⁴ McGill et al. bestätigten in ihrer Analyse teilweise die Ergebnisse von Saytan et al. Sie untersuchten die Assoziation von multiplen Biomarkern wie NT-proBNP, cTnT und hoch sensitivem Troponin T (hsTnT) und der Mortalität bei 143 Hämodialysepatienten. In ihrer Studie war NT-proBNP der stärkste Risikofaktor für Mortalität nach 2.5 Jahren. Nach 3.9 Jahren waren jedoch cTnT und hsTnT bessere Prädiktoren, wobei hsTnT die stärkste Aussagekraft für die Gesamtmortalität besaß. Die Versuchsleiter folgerten, dass die kardialen Biomarker unterschiedliche Vorhersagefähigkeiten für verschiedene Zeitspannen aufweisen, NT-proBNP besitze gute Aussagekraft für frühe, cTnT und noch besser hsTnT für späte Mortalität. Sie erklärten dies damit, dass kardiovaskuläre Erkrankungen bei Dialysepatienten heterogen seien und diese Biomarker möglicherweise verschiedene Subpopulationen identifizieren könnten.¹⁰⁸ Mallamaci et al. untersuchten den prädiktiven Wert von multiplen Biomarkern (NT-proBNP, hoch sensitives C-reaktives Protein, Troponin T und I) bei 399 Hämodialysepatienten. Alle Biomarker waren Prädiktoren für Mortalität (NT-proBNP nur in der Tertilenanalyse). Die ROC-Kurvenanalyse zeigte keine Überlegenheit für einen einzelnen Marker als prognostischer Faktor in Bezug auf die Gesamtmortalität.¹⁰⁹ Im Gegensatz zu Mallamaci beschrieben Wang et al. in einer aktuellen Studie einen signifikanten Zugewinn prognostischer Aussagekraft für schwere linksventrikuläre Hypertrophie und systolische Dysfunktion durch Hinzufügen von NT-proBNP und cTnT in multivariate Modelle. NT-proBNP besaß die höchste diagnostische Aussagekraft für diese linksventrikulären Abnormalitäten, gefolgt von cTnT. Hoch sensitives C-reaktives Protein war nicht assoziiert mit linksventrikulären

Herzveränderungen.¹¹⁰

Ob ein kombinierter Einsatz von verschiedenen Biomarkern bei Hämodialysepatienten die prognostische Aussagekraft weiter verbessern kann, ist bisher noch unklar. Weiterhin ist es nicht bekannt, ob sich die Biomarker nicht gegenseitig beeinflussen.

Die aktuelle Datenlage steht mit unseren Ergebnissen im Einklang und zeigt, dass cTnT ein hervorragender Prognosefaktor bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist.^{24,29,41,42,45,46,89,104} Bereits bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz war cTnT assoziiert mit erhöhter Mortalität.⁴⁰ Bei Dialysepatienten ist cTnT bereits ein etablierter Biomarker zur Risikostratifikation. Sein Einsatz als Prognosefaktor wird in den U.S. amerikanischen Leitlinien der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) empfohlen.⁴⁸

IV.1.3 Plötzlicher Herztod

Dialysepatienten haben ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod. Bisher gibt es kaum Studien, welche NT-proBNP und cTnT und das Risiko für plötzlichen Herztod untersucht haben. In einer Studie mit Herzinsuffizienz-Patienten wurde die Assoziation zwischen Brain natriuretischen Peptiden und plötzlichem Herztod nachgewiesen.¹³ Die vorliegende 4D Substudie zeigt wichtige neue Informationen: Zum einen konnte eine deutliche Assoziation zwischen baseline NT-proBNP und plötzlichem Herztod bei Patienten mit Diabetes mellitus an der Hämodialyse nachgewiesen werden. Des Weiteren hatten Patienten mit mehr als doppelt so hohem NT-proBNP in der Follow-up Messung ein um 51 % höheres Risiko am plötzlichen Herztod zu versterben. Die Follow-up Messung erlaubte darüber hinaus die Identifikation von Subgruppen mit hohem und niedrigem Risiko. In der Subgruppe der Patienten mit niedrigem baseline NT-

proBNP (\leq Median) und Erhöhung von $> 100\%$ in der zweiten Messung war das relative Risiko für plötzlichen Herztod mehr als dreifach erhöht verglichen mit stabilen Werten. Bei Patienten mit hohem baseline NT-proBNP ($>$ Median) und einer Abnahme des NT-proBNPs um $> 10\%$ nach 6 Monaten wurde das relative Risiko für plötzlichen Herztod halbiert verglichen mit Patienten mit gleich bleibendem NT-proBNP.

In der vorliegenden Studie war nicht nur NT-proBNP ein starker Prädiktor für plötzlichen Herztod, auch cTnT zeigte eine Assoziation mit diesem Endpunkt. Das relative Risiko für plötzlichen Herztod war für Patienten in der 3. und 4. Quartile um 70% und 88% höher verglichen mit Patienten innerhalb der ersten Quartile des cTnTs. Auch im Hinblick auf cTnT war die Follow-up Messung sehr aufschlussreich: So zeigten Patienten mit einer Verdopplung des baseline cTnTs nach 6 Monaten ein über dreifach höheres Risiko für plötzlichen Herztod im Vergleich zu Patienten mit gleich bleibenden Werten.

Eine der wenigen Studien betreffend Dialysepatienten und plötzlichen Herztod ist die von Wang et al. Sie untersuchten prospektiv bei 230 Peritonealdialysepatienten über 5 Jahre den prognostischen Aussagewert von Echokardiographiedaten und Biomarkern im Hinblick auf plötzlichen Herztod. In der multivariaten Analyse waren NT-proBNP und cTnT unabhängig assoziiert mit plötzlichem Herztod, wobei NT-proBNP stärker mit plötzlichem Herztod korrelierte als das cTnT. In Kombination mit Echokardiographieparametern hatte NT-proBNP allerdings keine zusätzliche Aussagekraft betreffend plötzlichen Herztod, wohingegen für das cTnT die Signifikanz bestehen blieb. Die linksventrikuläre systolische Dysfunktion war der stärkste Prädiktor für den plötzlichen Herztod, gefolgt von hohem systolischem und niedrigem diastolischem Blutdruck. Wang et al. folgerten, dass das cTnT zur Risikostratifizierung eingesetzt werden könne und dass NT-proBNP bei Fehlen einer Echokardiographie Peritonealdialysepatienten mit hohem Risiko für plötzlichen Herztod identifizieren könne.¹¹¹

Da der plötzliche Herztod häufig bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 an der Hämodialyse auftritt, könnten die untersuchten kardialen Biomarker wichtige Information zur Risikoabschätzung bei therapeutischen Interventionen liefern (zum Beispiel Einsatz von Betablockern, häufigere Dialysesitzungen, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren).^{99,112,113}

Laut dem U.S. Renal Data System stellt der plötzliche Herztod 26 % der Gesamtmortalität dar, während Myokardinfarkte nur 5.3 % und Todesfälle infolge von Herzinsuffizienz nur 5.2 % ausmachen.¹ Ein vergleichbar hoher Anteil plötzlicher Herztodesfälle bei Hämodialysepatienten wurde auch in der 4D⁵⁹ sowie in der HEMO Studie⁵⁵ (25-26 % der Gesamtmortalität) und bei Peritonealdialysepatienten¹¹¹ (24 % der Gesamtmortalität) gefunden. Warum Dialysepatienten für plötzlichen Herztod besonders gefährdet sind, ist noch ungeklärt. Anders als in der Allgemeinbevölkerung, bei der die koronare Herzkrankheit die Hauptursache für den plötzlichen Herztod ist,⁶⁷ werden bei Hämodialysepatienten häufig komplexe kardiale Veränderungen beschrieben. Linksventrikuläre Hypertrophie (in mindestens 75 % der Dialysepatienten vorhanden), Veränderungen des autonomen Nervensystems, abnormale Myokardultrastruktur und -funktion mit Endotheldysfunktion, interstitieller Fibrose, verminderter Perfusionsreserve und verringerter Ischämietoleranz werden diskutiert.¹¹⁴⁻¹¹⁷

Weitere Erklärungsansätze beschreiben einen Zusammenhang zwischen metabolischen und physiologischen Veränderungen, welche bei chronischer Niereninsuffizienz auftreten. Dazu gehören 1. Veränderungen durch das urämische Milieu wie Hyperkaliämie, metabolische Azidose, Anämie und sekundärer Hyperparathyreoidismus; 2. Elektrophysiologische Abnormalitäten (ventrikuläre Repolarisationsstörungen, QT-Verlängerung), 3. Schnelle Volumenverschiebungen, Volumenüberladung und 4. chronische Inflammation und Malnutrition.^{112,113,118-123} Außerdem scheint der Dialyseprozess selbst ein Trigger für plötzlichen Herztod zu sein, da die Häufigkeit von plötzlichem Herztod bei Dialysepatienten um ein Vielfaches höher ist als bei Patienten

mit eingeschränkter Nierenfunktion, welche noch nicht dialysepflichtig sind. Ebenfalls spielt die Dialysedauer eine Rolle: Das Risiko an plötzlichen Herzstillstand zu versterben war nach vierjähriger Hämodialyse nahezu doppelt so hoch als zu Dialysebeginn.¹¹⁴

Schließlich ist auch der Diabetes mellitus assoziiert mit einem erhöhtem Risiko für plötzlichen Herztod, sowohl in der Allgemeinbevölkerung¹²⁴ als auch bei Dialysepatienten.¹¹⁴ Diabetiker sterben signifikant häufiger am plötzlichen Herztod als Nicht-Diabetiker.¹¹⁴ Doch nicht nur die Prävalenz von Diabetes, auch die Blutzuckereinstellung korrelierte mit einer erhöhten Rate an plötzlichen Herztoden, wiederum bei Dialysepatienten¹²⁵ und in der Allgemeinbevölkerung.¹²⁴ In einer Substudie mit dem Patientenkollektiv der 4D Studie konnte gezeigt werden, dass schlecht eingestellte Patienten mit Diabetes mellitus (HbA1c > 8 %) ein mehr als zweifach höheres Risiko hatten am plötzlichen Herztod zu versterben als Patienten mit HbA1c < 6 %.¹²⁵ Überraschenderweise ergaben prospektiv, randomisierte Studien, die den Effekt einer strikten Blutzuckerkontrolle auf makrovaskuläre Ereignisse untersuchten jedoch keinen oder sogar negative Effekte.^{126,127}

Der Mechanismus, der das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und somit auch für den plötzlichen Herztod bei Dialysepatienten erhöht, ist vermutlich multifaktorieller Genese (siehe Abbildung 21).

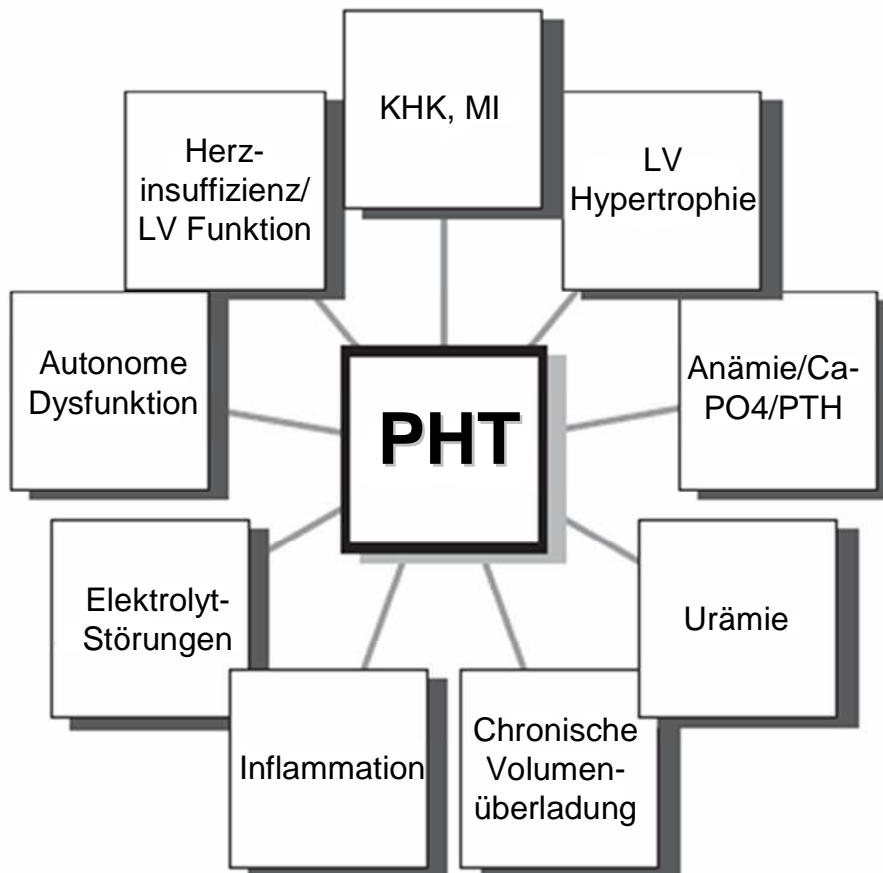


Abbildung 21: Mögliche Ursachen für den plötzlichen Herztod. (PHT - Plötzlicher Herztod; KHK - Koronare Herzkrankheit; MI - Myokardinfarkt; LV - Linksventrikuläre; Ca-PO₄ - Kalzium-Phosphat; PTH - Parathormon)¹¹²

IV.1.4 Schlaganfall

In der vorliegenden Studie war das zu Studienbeginn gemessene NT-proBNP mit Schlaganfall assoziiert, obwohl die Änderung von NT-proBNP über die Zeit keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von cerebrovaskulären Ereignissen zeigte. Patienten mit NT-proBNP Werten aus der 4. Quartile wiesen ein vierfach erhöhtes Risiko für Schlaganfall verglichen mit Patienten aus der 1. Quartile auf (HR_{4. vs. 1. Quartile} 4.13, 95 % KI 2.03-8.39). Die Vorhersagekraft von NT-proBNP für künftige cerebrovaskuläre ischämische Ereignisse wurde

auch bei Patienten ohne Niereninsuffizienz beschrieben.^{9,128,129} Omland et al. fanden bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit eine mit unseren Ergebnissen vergleichbare Risikoerhöhung für Schlaganfall (HR_{4. vs. 1. Quartile} 4.07, 95 %KI 1.88-9.35).¹²⁸ In unseren Analysen war auch das cTnT assoziiert mit erhöhtem Schlaganfallrisiko, das relative Risiko betrug 1.44 (95 % KI 1.15-1.80). Diese Ergebnisse sind einzigartig in der aktuellen Literatur. In einer sehr kleinen Studie bei Hämodialysepatienten korrelierte cTnT mit der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis und der Plaquebildung.¹³⁰ Da die Intima-Media-Dicke mit erhöhtem Schlaganfallrisiko assoziiert ist,¹³¹ liegt es nahe, dass cTnT ein Prädiktor für zukünftige Schlaganfälle ist.

Zeichen einer Myokardbeteiligung sind häufig, sowohl bei Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen als auch bei niereninsuffizienten Patienten an der Dialyse. ST-Streckenveränderungen, abnormale linksventrikuläre Funktion, verlängertes QT-Intervall und erhöhte kardiale Biomarker NT-proBNP^{132,133} und cTnT^{115, 134-136} werden bei diesen Patienten häufig gefunden. Beide Biomarker sind mit ungünstigen Verläufen nach stattgehabtem Schlaganfall assoziiert.¹³²⁻¹³⁵ Bei Patienten ohne Niereninsuffizienz hat NT-proBNP^{9,128,129} prognostische Aussagekraft für zukünftige cerebrovaskuläre Ereignisse, die Rolle von cTnT als Prognosefaktor für Schlaganfall ist gänzlich unbekannt. Inwieweit die Biomarker auch bei Dialysepatienten ein erhöhtes Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse darstellen, gilt es weiter zu klären.

IV.1.5 Myokardinfarkt

Nur wenige Studien haben bisher die Rolle von NT-proBNP bei Myokardinfarkt untersucht und die Ergebnisse sind widersprüchlich. Wie Omland et al.¹²⁸ fanden auch wir keine Assoziation zwischen NT-proBNP und Myokardinfarkt. Darüber hinaus beeinflussten die Änderungen von NT-proBNP über die Zeit nicht das Herzinfarkttrisiko, unabhängig vom baseline NT-proBNP. Dies führt

zu der Annahme, dass die Assoziation von NT-proBNP und Mortalität sowie dem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt nicht durch das Herzinfarkttrisiko erklärt werden kann wie es auch andernorts bestätigt wurde.^{12,137} Allerdings ist die Datenlage diesbezüglich nicht eindeutig.^{9,138,139} So fanden Blankenberg et al. bei 3199 Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren der HOPE Studie, dass NT-proBNP sehr wohl mit einem erhöhten Risiko für künftige Myokardinfarkte assoziiert war (HR_{3. vs. 1. Tertile} 2.56, 95% CI 1.91 to 3.44).¹³⁸ Auch Campbell et al. fanden bei 6105 Patienten mit cerebrovaskulären Vorerkrankungen eine prognostische Bedeutung von NT-proBNP für Myokardinfarkte.¹³⁹

Der prädiktive Wert von cTnT für zukünftige Myokardinfarkte bei Patienten mit instabiler koronarer Herzkrankheit wurde in groß angelegten Studien bereits mehrfach demonstriert.¹⁴⁰ Aviles et al. zeigten, dass die prognostische Bedeutung von cTnT unabhängig von der Nierenfunktion war.¹⁴¹ In kleineren Studien wurde bei Hämodialysepatienten eine Assoziation von Troponin mit dem zukünftigen Auftreten eines akuten Koronarsyndroms nachgewiesen. Conway et al. zeigten bei asymptomatischen Hämodialysepatienten, dass ein prädialytischer cTnT Wert ≥ 0.03 ng/ml im Vergleich zu Werten < 0.03 ng/ml mit einem erhöhten Risiko innerhalb der nächsten 18 Monate ein akutes Koronarsyndrom zu erleiden verbunden war.⁸⁹ Troyanov et al. fanden bei 101 Hämodialysepatienten mit cTnT ≥ 0.04 ng/ml ein erhöhtes Risiko für ein akutes Koronarsyndrom. Allerdings nahm dieses Risiko mit der Dauer der Dialysebehandlung ab.¹⁴² Iliou et al. beschrieben bei Hämodialysepatienten mit cTnT > 0.1 ng/ml in der multivariaten Analyse ein relatives Risiko von 1.9 (95% KI 1.02-3.4) einen kombinierten kardialen Endpunkt (bestehend aus kardialem Tod, nichtfatalem Myokardinfarkt und Hospitalisation wegen akutem Koronarsyndrom) innerhalb von 2 Jahren zu erreichen.⁴³

Die Daten der vorliegenden Arbeit hinsichtlich prognostischer Bedeutung von NT-proBNP für Myokardinfarkt bei terminal niereninsuffizienten Patienten an der Dialyse sind bisher die ersten in einer großen Dialysepopulation. Dialyse-

patienten unterscheiden sich erheblich von Nicht-Dialysepatienten in Bezug auf klinische Symptome und Prognose beim akuten Myokardinfarkt.^{76,77} So wurde bei Dialysepatienten seltener ein akutes Koronarsyndrom bei Eintritt in die Klinik diagnostiziert, Dialysepatienten präsentierten sich weniger häufig mit Ischämie-typischen Thoraxschmerzen und wiesen weniger ST-Hebungen im EKG auf. Auch prognostisch fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: Herzstillstand und Kurzzeitmortalität traten doppelt so häufig auf wie bei Nicht-Dialysepatienten. Außerdem wurden weniger Dialysepatienten einer Revaskularisationstherapie zugeführt.⁷⁷ Vor diesem Hintergrund ist es von besonderer Wichtigkeit, diese Hochrisikopatienten früh zu identifizieren.

IV.2 Limitationen

Die zugrunde liegende Studie ist eine post-hoc Subgruppenanalyse der 4D Studie, die in einem für die Statintherapie selektierten Patientenkollektiv mit Diabetes mellitus Typ 2 an der Hämodialyse durchgeführt wurde. Aus diesem Grund ist es möglich, dass die Assoziationen zwischen Biomarkern und Erkrankungsrisiko nicht auf andere Patientengruppen zu übertragen sind. Mit Ausnahme der Todesfälle in Folge von Herzinsuffizienz wurden Daten zur Herzinsuffizienz nur im Rahmen der serious adverse event Erfassung erhoben, nicht adjudiziert und deshalb auch nicht analysiert. In dieser Substudie wurden die Biomarker jeweils einzeln berechnet, ein direkter Vergleich zwischen den beiden Biomarkern wurde nicht durchgeführt.

Die Stärken dieser Substudie waren die große Patientenzahl, der lange Beobachtungszeitraum, die longitudinalen Messungen der Biomarker und die hohe Fallzahl der zentral analysierten Endpunkte sowie insbesondere auch des plötzlichen Herztodes.

V ZUSAMMENFASSUNG

In dieser post-hoc Analyse der 4D Studie wurde der Einfluss von NT-proBNP und cTnT auf plötzlichen Herztod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (kardialer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall) und die Gesamtmortalität während vierjähriger Studiendauer bei 1255 Hämodialysepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 analysiert. Des Weiteren wurde die Bedeutung einer zweiten Messung der Biomarker nach 6 Monaten auf die Endpunkte untersucht.

NT-proBNP und cTnT sind wichtige Risikofaktoren für Tod und kardiovaskuläre Ereignisse bei Hämodialysepatienten. Patienten mit dem höchsten NT-proBNP respektive cTnT (4. Quartile) wiesen die größte Ereignisrate für plötzlichen Herztod, Schlaganfall, den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und die Gesamtmortalität auf. In der multivariaten Regressionsanalyse waren sowohl NT-proBNP als auch cTnT jeweils starke unabhängige Prädiktoren für plötzlichen Herztod, Schlaganfall, den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und die Gesamtmortalität. Eine Assoziation von NT-proBNP mit dem Auftreten von Myokardinfarkten wurde nicht gesehen. Nicht nur ein hoher Ausgangswert der Biomarker, sondern auch eine Zunahme von NT-proBNP und cTnT nach 6 Monaten war assoziiert mit einer schlechteren Langzeitprognose. Patienten mit mehr als doppelt so hohem NT-proBNP in der zweiten Messung hatten im Vergleich zu Patienten mit gleich bleibenden Werten ein um 46 % höheres Sterberisiko und ein um 37 % höheres Risiko den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zu erreichen. Eine Verdopplung von cTnT in der zweiten Messung erhöhte das relative Risiko für die Gesamtmortalität um 87 % und für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt um 92 %.

Insbesondere im Hinblick auf plötzlichen Herztod wurden wichtige neue Informationen gefunden: Patienten mit tiefem baseline NT-proBNP (\leq Median) und anschließendem Anstieg von über 100 % wiesen ein mehr als dreifach

erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod auf wie Patienten mit gleich bleibenden Werten. Eine Verdopplung von cTnT in der zweiten Messung ging mit einer Verdreifachung des relativen Risikos für plötzlichen Herztod einher.

Der Median von NT-proBNP stieg innerhalb von 6 Monaten signifikant an, der Median von cTnT blieb konstant über die Zeit. Ein Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Atorvastatinbehandlung wurde bei keinem der beiden Biomarker gefunden.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass Kontrollen von NT-proBNP und cTnT bei Hämodialysepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wichtige Informationen zur Risikostratifizierung liefern können und dass eine zweite Messung wertvolle zusätzliche Erkenntnisse verschafft. Ob durch zukünftige Therapiestrategien, die durch die Messung von NT-proBNP und cTnT gesteuert werden, Morbidität und Mortalität beeinflusst werden können, muss in weiteren Studien evaluiert werden.

VI LITERATURVERZEICHNIS

1. U.S. Renal Data System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD. 2010.
2. Tonelli M, Pfeffer MA. Kidney disease and cardiovascular risk. *Annu Rev Med.* 2007; **58**: 123-39.
3. Suresh M, Farrington K. Natriuretic peptides and the dialysis patient. *Semin Dial.* 2005; **18**(5): 409-19.
4. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998; **339**(5): 321-8.
5. Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder W. Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis. *Clin Chem.* 2004; **50**(6): 1071-4.
6. Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008; **19**(9): 1643-52.
7. McCullough PA, Sandberg KR. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev.* 2003; **8**(4): 355-8.
8. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation.* 2009; **120**(22): 2177-87.
9. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AH, Schiller NB, Whooley MA.

N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *Jama*. 2007; **297**(2): 169-76.

10. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002; **106**(23): 2913-8.

11. Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Mizuno Y, Harada E, Ito T, et al. Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: a long-term follow-up analysis. *Circulation*. 2004; **110**(11): 1387-91.

12. Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA, Sabatine MS, Murphy SA, Jarolim P, et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *Jama*. 2005; **294**(22): 2866-71.

13. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002; **105**(20): 2392-7.

14. Marz W, Tiran B, Seelhorst U, Wellnitz B, Bauersachs J, Winkelmann BR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clin Chem*. 2007; **53**(6): 1075-83.

15. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *The New England journal of medicine*. 2004; **350**(7): 655-63.

16. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R.

N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 2005; **352**(7): 666-75.

17. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med*. 2004; **164**(18): 1978-84.

18. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003; **362**(9380): 316-22.

19. DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, Chen H, Christenson R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2005; **46**(1): 35-44.

20. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis*. 2005; **46**(4): 610-20.

21. Wang AY, Lam CW, Yu CM, Wang M, Chan IH, Zhang Y, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007; **18**(1): 321-30.

22. Lee JA, Kim DH, Yoo SJ, Oh DJ, Yu SH, Kang ET. Association between serum n-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and left ventricular dysfunction and extracellular water in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2006; **26**(3): 360-5.

23. David S, Kumpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for

left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; **23**(4): 1370-7.

24. Satyan S, Light RP, Agarwal R. Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2007; **50**(6): 1009-19.

25. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001; **12**(7): 1508-15.

26. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem*. 2004; **50**(12): 2279-85.

27. Sun L, Sun Y, Zhao X, Xu C, Chen D, Li L, et al. Predictive role of BNP and NT-proBNP in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2008; **110**(3): c178-84.

28. Svensson M, Gorst-Rasmussen A, Schmidt EB, Jorgensen KA, Christensen JH. NT-pro-BNP is an independent predictor of mortality in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2009; **71**(4): 380-6.

29. Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, Hecke N, Katus HA, Giannitsis E, et al. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest*. 2007; **37**(5): 350-6.

30. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Cmaj*. 2005; **173**(10): 1191-202.

31. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*. 2000; **102**(11): 1216-20.
32. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 2006; **48**(1): 1-11.
33. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007; **116**(22): 2634-53.
34. Gupta S, de Lemos JA. Use and misuse of cardiac troponins in clinical practice. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007; **50**(2): 151-65.
35. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *The New England journal of medicine*. 2000; **343**(16): 1139-47.
36. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007; **116**(11): 1242-9.
37. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*. 2006; **92**(7): 987-93.
38. Agzew Y. Elevated serum cardiac troponin in non-acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2009; **32**(1): 15-20.
39. Goicoechea M, Garca de Vinuesa S, Gomez-Campdera F, Gutierrez MJ, Blanco P, Amann R, et al. Clinical significance of cardiac troponin T levels in chronic kidney disease patients: predictive value for cardiovascular

risk. *Am J Kidney Dis.* 2004; **43**(5): 846-53.

40. Abbas NA, John RI, Webb MC, Kempson ME, Potter AN, Price CP, et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem.* 2005; **51**(11): 2059-66.

41. Wang AY, Lam CW, Wang M, Chan IH, Goggins WB, Yu CM, et al. Prognostic value of cardiac troponin T is independent of inflammation, residual renal function, and cardiac hypertrophy and dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Clin Chem.* 2007; **53**(5): 882-9.

42. Havekes B, van Manen JG, Krediet RT, Boeschoten EW, Vandenbroucke JP, Dekker FW. Serum troponin T concentration as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006; **47**(5): 823-9.

43. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, Tuppin P, Calonge VM, Moatti N, et al. Prognostic value of cardiac markers in ESRD: Chronic Hemodialysis and New Cardiac Markers Evaluation (CHANCE) study. *Am J Kidney Dis.* 2003; **42**(3): 513-23.

44. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *Jama.* 2003; **290**(3): 353-9.

45. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, Wells GA. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem.* 2001; **47**(3): 412-7.

46. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002; **106**(23): 2941-5.

47. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; **40**(1): 68-75.
48. K/DOQI Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; **45**(4 Suppl 3): S1-153.
49. McCullough PA. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; **13**(6): 591-600.
50. Shah BN, Greaves K. The cardiorenal syndrome: a review. *Int J Nephrol.* 2010; **2011**: 920195.
51. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine.* 2004; **351**(13): 1296-305.
52. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *Jama.* 2009; **302**(16): 1782-9.
53. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1999; **10**(7): 1606-15.
54. U.S. Renal Data System. *USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Bethesda, MD. 2009.
55. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO

Study. *Kidney Int.* 2004; **65**(6): 2380-9.

56. Stel VS, van Dijk PC, van Manen JG, Dekker FW, Ansell D, Conte F, et al. Prevalence of co-morbidity in different European RRT populations and its effect on access to renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; **20**(12): 2803-11.

57. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. *Semin Dial.* 2003; **16**(2): 111-7.

58. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; **18 Suppl 7**: vii2-9.

59. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine.* 2005; **353**(3): 238-48.

60. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine.* 2009; **360**(14): 1395-407.

61. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2005; **81**(3): 543-54.

62. Wanner C, Drechsler C, Krane V. C-reactive protein and uremia. *Semin Dial.* 2009; **22**(4): 438-41.

63. Roberts MA, Hare DL, Ratnaike S, Ierino FL. Cardiovascular biomarkers in CKD: pathophysiology and implications for clinical management of cardiac

disease. *Am J Kidney Dis.* 2006; **48**(3): 341-60.

64. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int.* 2006; **70**(1): 26-33.

65. World Health Organisation (WHO). Media Center, Diabetes. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (angeschaut am 20 Juni 2011). 2011: Fact sheet N°312.

66. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007; **49**(2 Suppl 2): S12-154.

67. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006; **114**(10): e385-484.

68. Chonchol M, Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Cheung AK. Risk factors for sudden cardiac death in patients with chronic renal insufficiency and left ventricular dysfunction. *Am J Nephrol.* 2007; **27**(1): 7-14.

69. Deo R, Lin F, Vittinghoff E, Tseng ZH, Hulley SB, Shlipak MG. Kidney dysfunction and sudden cardiac death among women with coronary heart disease. *Hypertension.* 2008; **51**(6): 1578-82.

70. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of

sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int.* 2009; **76**(6): 652-8.

71. World Health Organisation (WHO). *The Atlas of Heart Disease and Stroke.*

http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_strokepdf (angeschaut am 20 Juni 2011). 2011.

72. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; **123**(4): e18-e209.

73. Sozio SM, Armstrong PA, Coresh J, Jaar BG, Fink NE, Plantinga LC, et al. Cerebrovascular disease incidence, characteristics, and outcomes in patients initiating dialysis: the choices for healthy outcomes in caring for ESRD (CHOICE) study. *Am J Kidney Dis.* 2009; **54**(3): 468-77.

74. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet.* 2008; **372**(9638): 570-84.

75. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008; **29**(23): 2909-45.

76. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *The New England journal of medicine.* 2004; **351**(13): 1285-95.

77. Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the

United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007; **116**(13): 1465-72.

78. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; **27**(5): 1047-53.

79. Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K, Takahashi M, Suzuki T, Minami J, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic hemodialysis patients: influence of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis*. 2001; **37**(6): 1201-8.

80. Letsas KP, Filippatos GS, Pappas LK, Mihas CC, Markou V, Alexanian IP, et al. Determinants of plasma NT-pro-BNP levels in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2009; **98**(2): 101-6.

81. Paniagua R, Amato D, Mujais S, Vonesh E, Ramos A, Correa-Rotter R, et al. Predictive value of brain natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis: results from the ADEMEX trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; **3**(2): 407-15.

82. Roberts MA, Srivastava PM, Macmillan N, Hare DL, Ratnaike S, Sikaris K, et al. B-type natriuretic peptides strongly predict mortality in patients who are treated with long-term dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; **3**(4): 1057-65.

83. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int*. 2007; **71**(6): 548-54.

84. Goetze JP, Jensen G, Moller S, Bendtsen F, Rehfeld JF, Henriksen JH. BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney. *Eur J Clin*

Invest. 2006; **36**(1): 8-15.

85. Racek J, Kralova H, Trefil L, Rajdl D, Eiselt J. Brain natriuretic peptide and N-terminal proBNP in chronic haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2006; **103**(4): c162-72.

86. Pfister R, Tan D, Thekkanal J, Hellmich M, Erdmann E, Schneider CA. NT-pro-BNP measured at discharge predicts outcome in multimorbid diabetic inpatients with a broad spectrum of cardiovascular disease. *Acta Diabetol.* 2007; **44**(2): 91-7.

87. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; **47**(1): 91-7.

88. Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E, Schlapbach R, Fliser D, Hersberger M, et al. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. *Clin Chem.* 2007; **53**(7): 1264-72.

89. Conway B, McLaughlin M, Sharpe P, Harty J. Use of cardiac troponin T in diagnosis and prognosis of cardiac events in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; **20**(12): 2759-64.

90. Mongeon FP, Dorais M, Lorier JL, Froment D, Letendre E, Rinfret S. Effect of hemodialysis, coronary artery disease and diabetes on cardiac troponin T: a prospective survey over one year. *Open Cardiovasc Med J.* 2009; **3**: 69-77.

91. Wu AH, Jaffe AS, Apple FS, Jesse RL, Francis GL, Morrow DA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine

practice guidelines: use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem*. 2007; **53**(12): 2086-96.

92. Fredericks S, Chang R, Gregson H, Bewick M, Collinson PO, Gaze D, et al. Circulating cardiac troponin-T in patients before and after renal transplantation. *Clin Chim Acta*. 2001; **310**(2): 199-203.

93. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem*. 2000; **46**(3): 338-44.

94. Jung HH, Ma KR, Han H. Elevated concentrations of cardiac troponins are associated with severe coronary artery calcification in asymptomatic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; **19**(12): 3117-23.

95. Wang AY, Lam CW, Yu CM, Wang M, Chan IH, Lui SF, et al. Troponin T, left ventricular mass, and function are excellent predictors of cardiovascular congestion in peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2006; **70**(3): 444-52.

96. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al. Cardiac structural and functional abnormalities in end stage renal disease patients with elevated cardiac troponin T. *Heart*. 2006; **92**(6): 804-9.

97. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation*. 2006; **113**(16): 1958-65.

98. Taegtmeier H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation*. 2002; **105**(14): 1727-33.

99. Winkler K, Wanner C, Drechsler C, Lilienthal J, Marz W, Krane V.

Change in N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in diabetic dialysis patients. *Eur Heart J.* 2008; **29**(17): 2092-9.

100. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Hinojosa-Heredia H, Mendez-Duran A, Cueto-Manzano A, et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; **25**(2): 551-7.

101. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al. Raised plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations predict mortality and cardiac disease in end-stage renal disease. *Heart.* 2006; **92**(10): 1518-9.

102. Ortega O, Rodriguez I, Gracia C, Sanchez M, Lentisco C, Mon C, et al. Strict volume control and longitudinal changes in cardiac biomarker levels in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2009; **113**(2): c96-103.

103. Vickery S, Webb MC, Price CP, John RI, Abbas NA, Lamb EJ. Prognostic value of cardiac biomarkers for death in a non-dialysis chronic kidney disease population. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; **23**(11): 3546-53.

104. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation.* 2005; **112**(20): 3088-96.

105. Wood GN, Keevil B, Gupta J, Foley R, Bultana A, McDowell G, et al. Serum troponin T measurement in patients with chronic renal impairment predicts survival and vascular disease: a 2 year prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; **18**(8): 1610-5.

106. Han SH, Choi HY, Kim DK, Moon SJ, Lee JE, Yoo TH, et al. Elevated cardiac troponin T predicts cardiovascular events in

asymptomatic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients without a history of cardiovascular disease. *Am J Nephrol*. 2009; **29**(2): 129-35.

107. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995; **47**(3): 884-90.

108. McGill D, Talaulikar G, Potter JM, Koerbin G, Hickman PE. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta*. 2010; **411**(13-14): 936-9.

109. Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Malatino LS, Zoccali C. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney Int*. 2005; **67**(6): 2330-7.

110. Wang AY, Lam CW, Wang M, Chan IH, Lui SF, Zhang Y, et al. Diagnostic potential of serum biomarkers for left ventricular abnormalities in chronic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; **24**(6): 1962-9.

111. Wang AY, Lam CW, Chan IH, Wang M, Lui SF, Sanderson JE. Sudden cardiac death in end-stage renal disease patients: a 5-year prospective analysis. *Hypertension*. 2010; **56**(2): 210-6.

112. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial*. 2008; **21**(4): 300-7.

113. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006; **69**(12): 2268-73.

114. Herzog CA. Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter

an abysmal outcome. *Kidney Int Suppl.* 2003; (84): S197-200.

115. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, Foster JE, Blyth KG, Martin TN, et al. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* 2006; **69**(10): 1839-45.

116. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2000; **11**(5): 912-6.

117. Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, Hashimoto T, Kobayashi H, Yamazaki S, et al. Sympathetic overactivity and sudden cardiac death among hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol.* 2010; **142**(1): 80-6.

118. Ritz E, Wanner C. The challenge of sudden death in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; **3**(3): 920-9.

119. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; **32**(5): 853-906.

120. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001; **12**(10): 2131-8.

121. Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH, Meoni LA, Jaar BG, Fink NE, et al. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int.* 2008; **74**(10): 1335-42.

122. Krane V, Winkler K, Drechsler C, Lilienthal J, Marz W, Wanner C. Association of LDL cholesterol and inflammation with cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis.* 2009; **54**(5): 902-11.
123. Pun PH, Lehigh RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int.* 2011; **79**(2): 218-27.
124. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2005; **26**(20): 2142-7.
125. Drechsler C, Krane V, Ritz E, Marz W, Wanner C. Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation.* 2009; **120**(24): 2421-8.
126. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010; **376**(9739): 419-30.
127. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine.* 2008; **358**(24): 2560-72.
128. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, Rice MM, Hsia J, Wergeland R, et al. Prognostic value of B-Type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; **50**(3): 205-14.
129. Kurl S, Ala-Kopsala M, Ruskoaho H, Makikallio T, Nyysönen K, Vuolteenaho O, et al. Plasma N-terminal fragments of natriuretic

peptides predict the risk of stroke and atrial fibrillation in men. *Heart*. 2009; **95**(13): 1067-71.

130. Hojs R, Ekart R, Hojs Fabjan T, Balon BP, Gorenjak M. Cardiac troponin T (cTnT) in hemodialysis patients with asymptomatic and symptomatic atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2005; **36**(4): 367-71.

131. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; **115**(4): 459-67.

132. Sharma JC, Ananda K, Ross I, Hill R, Vassallo M. N-terminal proBrain natriuretic peptide levels predict short-term poststroke survival. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006; **15**(3): 121-7.

133. Jensen JK, Atar D, Kristensen SR, Mickley H, Januzzi JL, Jr. Usefulness of natriuretic peptide testing for long-term risk assessment following acute ischemic stroke. *Am J Cardiol*. 2009; **104**(2): 287-91.

134. Hjalmarsson C, Bokemark L, Fredriksson S, Antonsson J, Shadman A, Andersson B. Can prolonged QTc and cTnT level predict the acute and long-term prognosis of stroke? *Int J Cardiol*. 2010.

135. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B. Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med*. 2006; **259**(6): 592-7.

136. Jensen JK, Kristensen SR, Bak S, Atar D, Hoiland-Carlsen PF, Mickley H. Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol*. 2007; **99**(1): 108-12.

137. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for

the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003; **108**(3): 275-81.

138. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. 2006; **114**(3): 201-8.

139. Campbell DJ, Woodward M, Chalmers JP, Colman SA, Jenkins AJ, Kemp BE, et al. Prediction of myocardial infarction by N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and renin in subjects with cerebrovascular disease. *Circulation*. 2005; **112**(1): 110-6.

140. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000; **35**(6): 1535-42.

141. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2002; **346**(26): 2047-52.

142. Troyanov S, Ly QH, Schampaert E, Ammann H, Lalumiere G, Madore F, et al. Diagnostic specificity and prognostic value of cardiac troponins in asymptomatic chronic haemodialysis patients: a three year prospective study. *Heart*. 2005; **91**(9): 1227-8.

DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herr Prof. Dr. med. C. Wanner angefertigt. Für die Vergabe des Themas möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. C. Wanner bedanken. Ebenso herzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. P. Heuschmann für die Übernahme des Korreferates.

Für die konstruktive Betreuung und Unterstützung sowie die aus zahlreichen Diskussionen hervorgegangenen Anregungen und Verbesserungen bedanke ich mich sehr herzlich bei meiner Betreuerin Frau Priv.-Doz. Dr. med. V. Krane.

Zuletzt bedanke ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern, die mir nicht nur mein Medizinstudium ermöglichten, sondern mich auch stets liebe- und verständnisvoll in meinem Leben unterstützten.