

Plötzlicher Herztod bei Dialysepatienten

Vol. 21, Nr. 1 • Juli 2011

Vorwort



Dr. Charles Chazot

25% der Mortalitätsrate bei Dialysepatienten gehen auf plötzlichen Herztod (SCD) zurück. Allein dies unterstreicht die Bedeutung der kardiovaskulären Morbidität, die mit der chronischen Nierenerkrankung (CKD) assoziiert ist. Viele Studien sind bereits durchgeführt worden, um die Risikofaktoren zu identifizieren. Da das Risiko für SCD bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (ESRD) wesentlich höher als bei Nicht-ESRD-Patienten mit kardiovaskulärer Anamnese ist, rücken andere Ursachen als die traditionellen Risikofaktoren in den Mittelpunkt des Interesses. Vitamin D-Mangel ist einer von diesen. Knochen- und Mineralstoffwechselstörungen und das Gefäßsystem gesellen sich zu den „liaisons dangereuses“ bei CKD-Patienten. Dass ein Vitamin D-Mangel eine Rolle spielt, überrascht nicht, auch wenn die Kausalität noch offen bleibt.

Bei einer konventionellen Dialyseverschreibung werden die Patienten potentiell belastenden intradialytischen Ionen- und Flüssigkeitsverschiebungen ausgesetzt. Das insbesondere bei Hyperkaliämie und Überwässerung nach dem langen dialysefreien Wochenende.

Die Tatsache jedoch, dass SCD bei Peritonealdialyse- und Hämodialysepatienten gleich häufig auftritt, lässt schlussfolgern, dass die ESRD-Risikofaktoren genauso entscheidend sind wie die dialysebezogenen Risikofaktoren.

Weitere prospektive Studien, in enger Zusammenarbeit mit Kardiologen, sollten die Prävention von SCD angehen, zu dieser gehört auch der Einsatz von implantierbaren Defibrillatoren bei bestimmten Patienten.

Dr. Charles Chazot
Tassin, Frankreich

1. Der rasche Wasserentzug während der Dialyse ist mit kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität assoziiert

Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM: Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality; Kidney Int 79, 250 - 257, 2011

Bei Dialysepatienten ist die Ultrafiltration (UF) für die Volumenkontrolle von großer Bedeutung, dennoch ist diese gleichzeitig mit unphysiologischen Flüssigkeitsverschiebungen und hämodynamischer Instabilität assoziiert. Folglich können diese Faktoren zu Gewebischämie, maladaptiven, kardialen Strukturveränderungen, Arrhythmien, und letztendlich zu plötzlichem Herz-

tod beitragen. **Flythe JE et al.** untersuchten daher die Assoziationen zwischen UF-Rate und kardiovaskulärer Mortalität bzw. Gesamtmortalität bei Hämodialyse (HD)-Patienten.

Die Studiendaten stammten aus der HEMO-Studie, einer multizentrischen, randomisierten Studie, die den Effekt von Dialyседosis und Membranflux auf klinische Outcomeparameter untersuchte, dabei war Gesamtmortalität die Primärvariable. Die Patienten der HEMO-Studie wurden zwischen März 1995 und Oktober 2000 aufgenommen, waren seit mindestens drei Monaten auf der HD und erhielten dreimal pro Woche eine HD-Behandlung. Das UF-Volumen wurde als Differenz des Körpergewichtes während der Dialysesitzung erfasst, d.h. prädialytisches Gewicht minus postdialytisches Gewicht. Die UF-Rate wurde in ml/h/kg (UF-Volumen durch Dauer der Dialysesitzung und Zielgewicht) ausgedrückt, außerdem wurde sie in ≤ 10 ml/h/kg, 10–13 ml/h/kg, und >13 ml/h/kg

kategorisiert. Diese Kategorisierung entnahm man vorausgegangenen Publikationen.

Die mittlere UF-Rate für die Gesamtkohorte ($n=1846$, mittleres Alter $57,6 \pm 14$ Jahre) betrug $12,1 \pm 4,6$ ml/h/kg. 34,9%, 28,0% und 37,1% der Patienten hatten jeweils UF-Raten ≤ 10 , 10 - 13, und >13 ml/h/kg. Eine hohe UF-Rate war statistisch signifikant mit einer höheren interdialytischen Gewichtszunahme und kürzerer Dauer der Dialysesitzung assoziiert. Verglichen mit UF-Raten ≤ 10 ml/h/kg, waren UF-Raten >13 ml/h/kg signifikant mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität assoziiert (adjustierte Hazard Ratios (HR) 1,59 beziehungsweise 1,71). Eine UF-Rate zwischen 10 und 13 ml/kg/h war nicht signifikant mit größerer kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität assoziiert. Nur bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz lag eine signifikante Assoziation zwischen dieser Kategorie der UF-Rate und der Gesamtmorta-

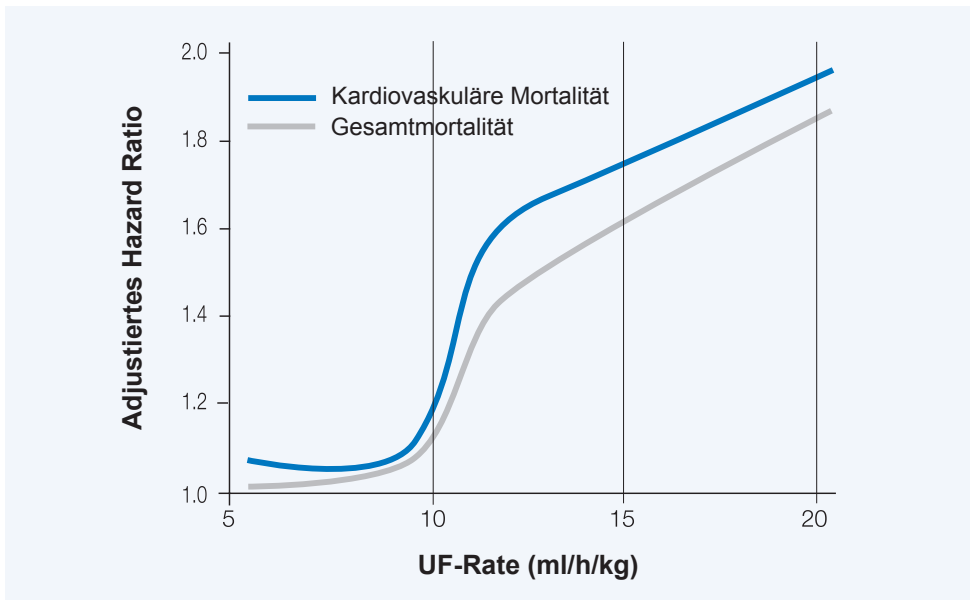


Abb. 1: Kubische Spline-Analyse des Zusammenhangs zwischen UF-Rate und kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität.

lität vor. Um zu erfahren, ab welchem Schwellenwert der UF-Rate sich Nachteile für das Outcome ergeben könnten, wurde eine Sekundäranalyse vorgenommen. Dabei wurde durch eine kubische Spline-Interpolation herausgefunden, dass die HR's für beide, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität bei Werten zwischen 10 and 14 ml/h/kg scharf ansteigen, und zu einem merklich geringerem Ausmaß bei höheren Werten (siehe **Abbildung 1**). Eine weitere Sekundäranalyse ergab, dass die UF-Rate >13 ml/h/kg signifikant mit einem höheren Risiko für den zusammengesetzten Outcomeparameter kardiovaskuläre Hospitalisation und Mortalität assoziiert war, jedoch nicht die UF-Rate 10–13 ml/h/kg.

Gemäß den Autoren konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass höhere UF-Raten mit höherer kardiovaskulärer Mortalität in Zusammenhang stehen. Während der Dialyse wird dem Gefäßsystem direkt Flüssigkeit entzogen. Wenn dieser dialytische Flüssigkeitsentzug das Nachströmen von Flüssigkeit aus anderen Kompartimenten überschreitet, wird das zirkulierende Volumen reduziert, und daraus kann transiente myokardiale Ischämie resultieren. Diese vorübergehende Ischämie kann dann zu myokardialem „Stunning“ führen, das sind regionale Wandbewegungsstörungen. Von Tierstudien ist bekannt, dass dieses wiederholte myokardiale „Stunning“ eine Kaskade von Ereignissen triggern kann, einschließlich Fibrosierung und Remodelling, welche zu ventrikulärer Dysfunktion und Arrhythmie prädisponieren.

Somit halten Flythe et al. eine hohe UF-Rate für einen potentiellen kardiovaskulären Risikofaktor, und sie diskutieren, dass es in der klinischen Praxis zwei Möglichkeiten gäbe, die UF-Rate herabzusetzen, nämlich erstens die Flüssigkeitszufuhr bei den Patienten zu reduzieren, und zweitens während der Dialysesitzung mehr Zeit für die Flüssigkeitsentfernung einzuräumen.

Das Fazit der Autoren ist, dass bei chronischen HD-Patienten UF-Raten >13 ml/h/kg mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität assoziiert sind.

La

2. Veränderbare, mit einem plötzlichen Herztod einhergehende Risikofaktoren in Dialysekliniken

Pun PH, Lehrich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP: Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics; Kidney Int 79, 218 – 227, 2011

Plötzlicher Herztod (SCD) ist einer der häufigsten Todesursachen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine HD-Behandlung erhalten. **Pun PH et al.** führten diese Studie durch, um modifizierbare Risikofaktoren, die mit dem Auftreten eines HD-assoziierten SCDs verbunden sind, besser identifizieren zu können. Sie interessierten sich insbesondere dafür, modifizierbare Faktoren in der Dialyseverschreibung zu untersuchen, die zu einem erhöhten SCD-Risiko beitragen.

Zwischen 2002 und 2005 wurden 43 200 Langzeit-HD-Patienten von 565 Dialysekliniken einer großen US-Dialyseorganisation untersucht. Es wurde ein Fall-kontrolliertes Studiendesign gewählt. Dabei wurden die Patienten, die ein SCD in der Dialyseeinrichtung erlitten, mit einer selektierten, gematchten Kontrollgruppe verglichen. 784 Patienten wurden identifiziert, die einen dokumentierten SCD innerhalb der Dialyse-klinik erlitten. Das entspricht einer Ereignisrate von 4,5 Ereignissen pro 100 000 Dialysen oder 1 Ereignis in 142 Patientenjahren.

Nachdem die Patienten mit fehlenden Daten und diejenigen mit < 90 Tagen dokumentierten Dialyседaten ausgeschlossen wurden, wurden die klinischen und Dialyse-spezifischen Daten von 502 SCD-Patienten mit einer vom Alter und Dialysedauer gematchten Kontrolle von 1632 HD-Patienten verglichen.

Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Die Anzahl der Patienten, die mit einem niedrigen Kalium-Dialysat (< 2 meq/L) während der zuletzt dokumentierten Dialyse behandelt wurden, war fast doppelt so hoch wie die der Kontrollgruppe (17,7% vs. 9,3%, $p < 0,0001$) (siehe **Abbildung 2**). Dieses Verhältnis änderte sich nicht, selbst nach Adjustierung für vorherige, kardiale Komorbidität und prä-dialytische Serumelektrolytwerte. Ein erhöhtes Risiko eines SCDs bestand selbst bei Patienten mit einem prä-dialytischen Kaliumwert im Serum von über 5,0 meq/L, die mit einem niedrigen Kaliumdialysat < 2 meq/L dialysiert wurden.
- Patienten mit einem SCD waren signifikant häufiger einer niedrigeren Kalziumkonzentration im Dialysat (< 2,5 meq/L) ausgesetzt als die Kontrollgruppe (11,8% vs. 6,2%, $p < 0,0001$). Dies bestätigte sich auch im adjustierten Modell.
- Traditionelle Risikofaktoren einschließlich Diabetes, kongestive Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, anamnestisch bekannte Herzarrhythmie und Hyperlipidämie waren nicht signifikant mit einem erhöhten Risiko eines SCDs im adjustierten Modell assoziiert.
- Die Verschreibung eines ACE-Inhibitors oder eines Angiotensin-Rezeptorblockers und aktives Vitamin D waren unabhängig mit einem SCD assoziiert, aber es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Medikation einschließlich Aspi-

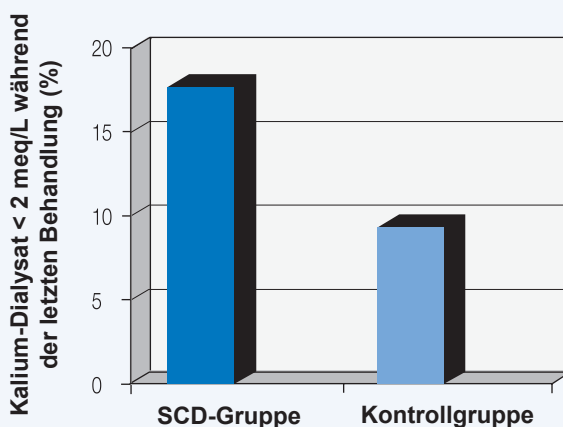


Abb. 2: Anteil der SCD- und Kontroll-Patienten, bei denen ein Kaliumdialysat von < 2 meq/L verschrieben wurde.

rin, β -Blocker und Statine und Outcome im adjustierten Modell.

- Kreatinin im Serum (7,0 vs. 7,9 mg/dL, $p < 0,0001$), Albumin (3,6 vs. 3,7 mg/dL, $p = 0,005$) und Hämoglobin (11,6 vs. 11,8 g/dL, $p < 0,002$) waren bei den SCD-Patienten signifikant erniedrigt, wohingegen die Bikarbonatspiegel im Serum bei diesen Patienten leicht erhöht waren (22,0 vs. 21,0 meq/L, $p < 0,001$).
- SCD-Patienten hatten ein niedrigeres postdialytisches Körpergewicht und eine höhere Ultrafiltration (für beide Parameter wurde der Durchschnittswert über die letzten 90 Tage vor dem SCD genommen).

Zusammengefasst konnten die Autoren in dieser Studie zeigen, dass modifizierbare Faktoren der HD-Verschreibung beachtet werden müssen, um das peridialytische SCD-Risiko zu bestimmen, und dass diese Faktoren einen größeren Einfluss haben als traditionelle SCD-Risikofaktoren. Insbesondere das gezielte Management von Dyskaliämie und Volumenhämostase könnten signifikant das Risikoprofil von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz verbessern.
Br

3. Vitamin D-Mangel ist bei Hämodialyse-Patienten mit plötzlichem Herztod, kombinierten kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität assoziiert

Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, Espe K, Dekker F, Brandenburg V, März W, Ritz E, Wanner C: Vi-

tamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients; Eur Heart J 31, 2253-2261, 2010

Vitamin D-Mangel tritt bei der Mehrheit der HD-Patienten auf, und neuen Erkenntnissen zufolge ist Vitamin D, neben seiner Wirkung auf den Knochen- und Mineralstoffwechsel, auch wichtig für die kardiovaskuläre Stabilität und beugt außerdem Infektionskrankheiten vor. Angesichts der besonders hohen Inzidenz von plötzlichem Herztod (SCD) bei Dialysepatienten, auf den ein Viertel aller Todesfälle zurückzuführen ist, wollten **Drechsler C et al.** ein besseres Verständnis der diagnostischen und therapeutischen Bedeutung von Vitamin D bei diesen Patienten gewinnen. Daher untersuchten sie die Wirkung von 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] auf SCD in Bezug zu anderen herz-, gefäß- und infektionsbedingten Outcomes in einer großen, gut erfassten Kohorte von HD-Patienten (Vitamin D wird in der Leber zu 25(OH)D hydroxyliert).

Zwischen 1998 und 2002 wurden 1255 HD-Patienten in die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D-Studie) aufgenommen, von denen bei 1108 Patienten Baselinewerte für 25(OH)D vorlagen. Der mittlere Follow-up lag bei 3,96 Jahren bei Patienten mit Atorvastatin und bei 3,91 Jahren mit Placebo. Die Primäranalyse ergab keine signifikante Wirkung von Atorvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse (CVEs). In der Patientengruppe mit vorhandenen Baselinewerten für 25(OH)D betrug das mittlere Alter 66 Jahre, 54% waren männlich und der mediane Baselinewert für 25(OH)D betrug 39 nmol/L (Interquartile 28-55). Insgesamt verstarben 545 Patienten, hiervon verstarben 146 Patienten an SCD. Außerdem verstarben 37 Patienten an einer Herzinsuffizienz und 111 an einer tödlichen Infektion. 174 Patienten hatten einen Myokardinfarkt (MI), 89 einen Schlaganfall.

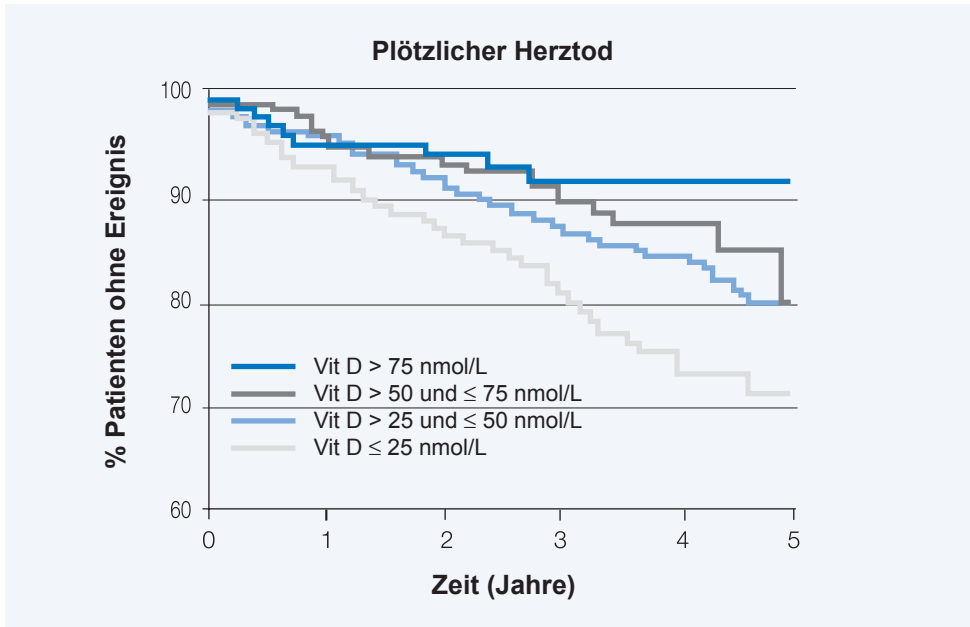


Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum plötzlichen Herztod für verschiedene 25-Hydroxyvitamin D-Werte bei Baseline.

Der Vitamin D-Status bei Baseline war stark mit dem Risiko für SCD assoziiert (siehe **Abbildung 3**). In der Cox Regressionsanalyse war das nicht adjustierte Risiko für SCD bei Patienten mit schwerem Vitamin D-Mangel [$25(\text{OH})\text{D} \leq 25 \text{ nmol/L}$] 3x höher als bei Patienten mit ausreichenden $25(\text{OH})\text{D}$ -Werten ($>75 \text{ nmol/L}$) (HR: 2,99; 95%CI: 1,39 – 6,40). Patienten mit schwerem Vitamin D-Mangel hatten im Vergleich zu Patienten mit ausreichendem Vitamin D-Status ein adjustiertes 80% höheres Risiko, ein CVE zu erleiden, und ein 79% höheres Risiko der Gesamtmortalität. In der kategorischen Analyse hatten Patienten mit schwerem Vitamin D-Mangel im Vergleich zu Patienten mit normalen Werten ein 2,8-fach erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden (adjustierte HR: 2,58; 95%CI: 0,74 – 8,98). Tod durch Infektion trat bei Patienten mit schwerem Vitamin D-Mangel fast 2x häufiger auf (adjustierte HR: 1,55; 95%CI: 0,64 – 3,73). Im

Gegensatz hierzu wurde keine Assoziation zwischen Vitamin D-Status und MI gefunden.

Die Autoren weisen darauf hin, dass die bekannten Assoziationen von Vitamin D-Mangel mit kardiovaskulären Risikofaktoren, einschließlich Typ 2-Diabetes, arteriellem Bluthochdruck, Mangelernährung, und Inflammation, hypothetisch gesehen das erhöhte Mortalitätsrisiko bei Patienten mit niedrigen $25(\text{OH})\text{D}$ -Werten erklären könnten. Darüber hinaus weisen Daten der *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* darauf hin, dass Vitamin D-Mangel prospektiv mit einem erhöhten Risiko einer Koronararterienverkalkung assoziiert ist. Die starke Assoziation von Vitamin D-Mangel mit SCD, nicht aber mit MI, könnte jedoch ein Anzeichen dafür sein, dass Arteriosklerose bedingt durch Vitamin D-Mangel nicht die wichtigste pathophysiologische Erklärung für die Studienergebnisse ist. Direkte Wirkungen von Vitamin D auf das My-

okard, welches sowohl den Vitamin D-Rezeptor als auch 1α -Hydroxylase exprimiert, könnten daher eine Rolle spielen.

Zusammenfassend zeigen die Studienergebnisse, dass niedrige 25(OH)D-Werte mit einem erhöhten Risiko für SCD, CVE und Gesamtmortalität assoziiert sind und eine grenzwertige, nicht signifikante Assoziation von Vitamin D-Mangel mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle und tödlichen Infektionen.

Br

4. Plötzlicher Herztod bei Patienten mit terminalem Nierenversagen: eine fünfjährige prospektive Analyse

Wang AY, Lam CW, Chan IH, Wang M, Lui SF, Sanderson J: Sudden cardiac death in end-stage renal disease patients: a 5-year prospective analysis; Hypertension 56, 210 - 216, 2010

Es liegen nur wenige prospektive Daten über Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod (SCD) bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) vor, und praktisch keine bei chronischen Peritonealdialyse (PD)-Patienten. Deshalb untersuchten **Wang AY et al.** in ihrer prospektiven observationalen Kohortenstudie die Bedeutung klinischer Parameter, echokardiografischer Parameter und Serumbiomarker in Bezug auf die Vorhersage von SCD bei prävalenten PD-Patienten.

Diese Studie wurde in einem Zentrum aus Hong Kong zwischen 1999 und 2005 durchgeführt. 117 Männer und 113 Frauen wurden rekrutiert und repräsentierten damit 85% der

gesamten PD-Population dieses Zentrums. Alle Patienten wurden über mehr als 5 Jahre beobachtet; vom Tag der Erfassung der Ausgangswerte bis zu ihrem Tod, oder bis zum Erhalt eines Nierentransplantats. Kein Patient schied während der Beobachtungszeit aus, und alle wurden mit laktat-gepufferten, glukosehaltigen PD-Lösungen behandelt. Bei Studienbeginn wurde eine 2D-Echokardiographie vorgenommen und venös Blut abgenommen zur Bestimmung von Albumin, Nüchternfetten, Nierenfunktion, Knochensubstanzprofil, intaktem Parathormon, Hämoglobin und den Biomarkern kardiales Troponin T (cTnT), NT-pro-BNP (N-terminales pro brain natriuretic peptide), hochsensitivem C-reaktiven Protein (hs-CRP), Interleukin-6 (IL-6), Fetuin-A, und Myeloperoxidase (MPO).

Das mittlere Alter der Patienten war 56 ± 11 Jahre und die mediane Dialysedauer 26 Monate. Während der 5-jährigen Beobachtungszeit traten 115 Todesfälle auf, von denen 28 den SCD-Fällen zugerechnet wurden. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse waren nur die Biomarker cTnT und NT-pro-BNP signifikant mit SCD assoziiert. Das Risiko für das Auftreten von SCD erhöhte sich mit steigenden Tertilen von cTnT und NT-pro-BNP (siehe **Abbildung 4a** und **4b**). Beim multivariablen Cox-Regressionsmodell, der klinische, biochemische, Dialyse- und echokardiographische Parameter berücksichtigte, erwies sich die linksventrikuläre (LV) systolische Dysfunktion als der entscheidendste Prädiktor für SCD, gefolgt von hohem systolischem und niedrigem diastolischem Blutdruck. Eine Ejektionsfraktion $\leq 48\%$ fiel als der dienlichste Cut off-Wert aus, um ein erhöhtes Risiko für SCD vorherzusagen. Die Autoren diskutieren, dass eine geringe LV systolische Funktion für eine Herzinsuffizienz prädisponiere und das Risiko für elektrische Instabilität und ventrikuläre Arrhythmie erhöhe. Wenn man die echokardiografischen Parameter im Coxmo-

dell nicht berücksichtigte, und stattdessen die Biomarker cTnT, NT-pro-BNP und Fetuin-A, stellte sich das NT-pro-BNP als unabhängiger Prädiktor für SCD heraus, und es war stärker als das cTnT SCD vorherzusagen. Jedoch behält NT-pro-BNP beim Coxmodell, das echokardiografische Parameter und die Biomarker zusammen berücksichtigte, nicht die unabhängige signifikante Vorhersagekraft. Wohingegen die LV systolische Dysfunktion und das cTnT weiterhin ihre statistisch signifikante unabhängige Assoziation mit SCD behielten. Von Bedeutung ist auch, dass die systolische Hypertension und die diastolische Hypotension durchweg bei allen drei multivariablen Cox-regressionsmodellen signifikante, unabhängige Risikofaktoren blieben.

Die Ergebnisse für cTnT und NT-pro-BNP haben mehrere klinische Implikationen für ESRD-Patienten. Die Bestimmung von NT-pro-BNP könnte anstatt einer Echokardiographie durchgeführt werden, aber hat keinen zusätzlichen prognostischen Wert für das SCD-Risiko. Falls eine Echokardiographie nicht verfügbar ist, dann scheint das NT-pro-BNP ein nützlicherer Serumbiomarker zu sein als cTnT für die Vorhersage von SCD. Auf der anderen Seite hat cTnT einen zusätzlichen Wert, da es unabhängig von der Echokardiographie eine Vorhersagekraft aufweist.

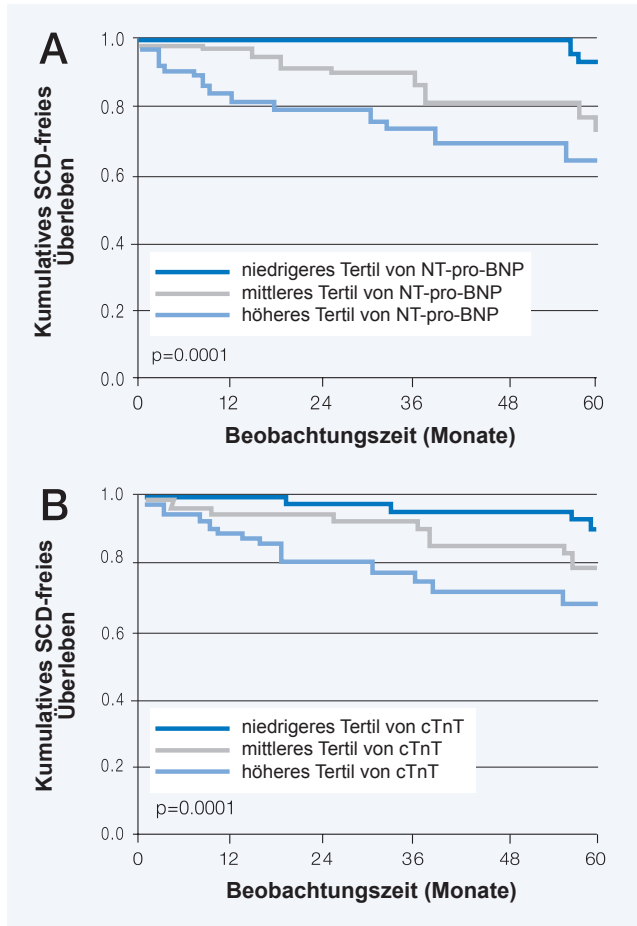


Abb. 4a und 4b: Kumulative SCD-freie Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten stratifiziert nach NT-pro-BNP-Tertilen (Abb. 4a) und cTnT-Tertilen (Abb. 4b).

Die Autoren schließen aus ihrer Untersuchung, dass bereits das Vorhandensein einer weniger ausgeprägten LV systolischen Dysfunktion (Ejektionsfraktion <48%) ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für SCD vorher sagt. Außerdem stellt die Messung von cTnT, ein hochsensitiver Marker für myokardialen Schaden, einen zusätzlichen prognostischen Wert bei ESRD-Patienten dar.

La