Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

DIE DEUTSCHEN UNIVERSITÄTSKLINIKA

Christoph Schmaderer
Abteilung für Nephrologie
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

Rationale und Design der „r**IS**k str**A**tification in end-stage **R**enal disease **(ISAR)**" Studie

Berliner DialyseSeminar

29. Berliner DialyseSeminar
02.-03.12.2016

Agenda

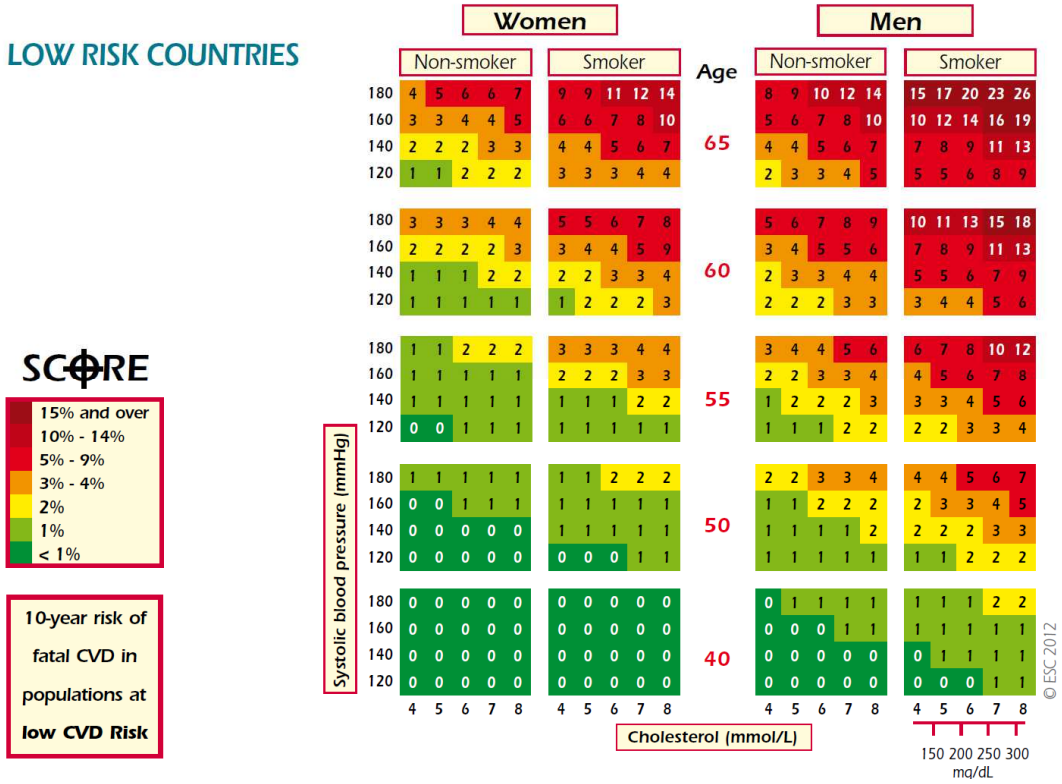
- Probleme bei der kardiovaskulären Risikostratifizierung von Dialysepatienten anhand klassischer Risikofaktoren
- Studienaufbau und Ein- und Ausschlusskriterien der ISAR Studie
- Studiendesign und Rationale für die ausgewählten Untersuchungen
- Aktueller Stand
- Zusammenfassung

Agenda

- Probleme bei der kardiovaskulären Risikostratifizierung von Dialysepatienten anhand klassischer Risikofaktoren
- Studienaufbau und Ein- und Ausschlusskriterien der ISAR Studie
- Studiendesign und Rationale für die ausgewählten Untersuchungen
- Aktueller Stand
- Zusammenfassung

Risikoprädiktion für einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt in der Normalbevölkerung (10-Jahres Risiko)

HeartScore



Kardiovaskuläre Risiko-Prädiktoren in internationalen Guidelines für Nierengesunde

ACC/AHA Prevention Guideline

OPEN

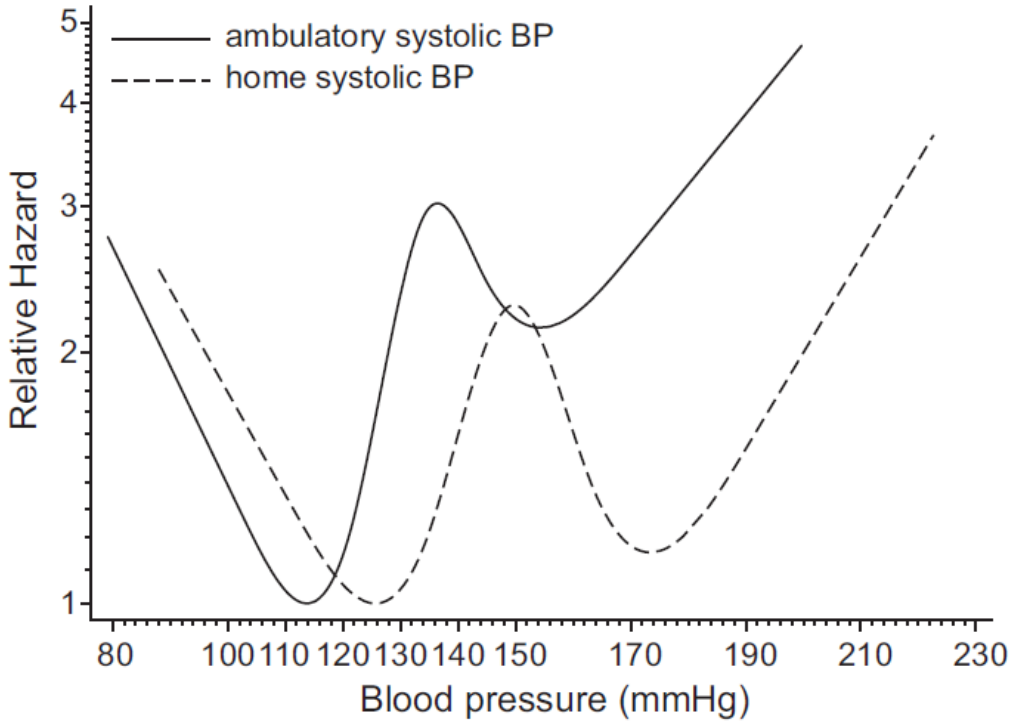
2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Criteria	2013 ACC/AHA Guideline[11]	2011 ESC/EAS Guidelines[16]	2014 NICE Guidelines[17]	2012 CCS Guidelines[18]
Predictors selected in the multivariable model	Age, sex, total cholesterol, HDL-C, systolic blood pressure, antihypertensive treatment status, diabetes mellitus, and smoking status (separate models created for whites and blacks)	Age, sex, total cholesterol, systolic blood pressure, and smoking status (separate models for high- and low-risk countries)	Age, sex, total cholesterol, HDL-C, systolic blood pressure, hypertension treatment status, diabetes mellitus, smoking status, ethnicity, family history of CHD, body mass index, socioeconomic deprivation, rheumatoid arthritis, CKD, and atrial fibrillation	Age, sex, total cholesterol, HDL-C, systolic blood pressure, antihypertensive treatment status, diabetes mellitus, and smoking status

Circulation. 2014;129 (suppl 2):S49-S73

Systolischer Blutdruck zur Mortalitätsprädiktion zeigt bei Dialysepatienten keinen linearen Verlauf



Agarwal et al., Hypertension 2010;55(3):762-8

Kardiovaskuläre Risiko-Prädiktoren in internationalen Guidelines für Nierengesunde

ACC/AHA Prevention Guideline

OPEN

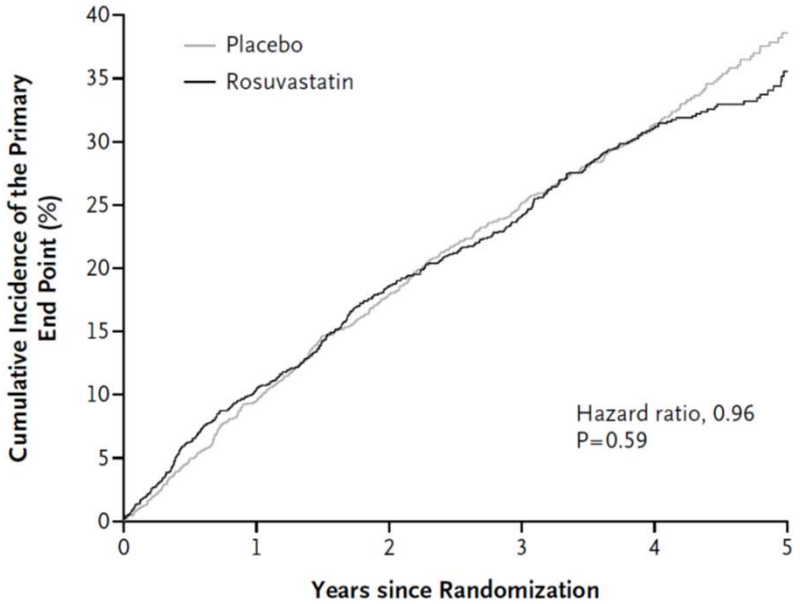
2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Criteria	2013 ACC/AHA Guideline[11]	2011 ESC/EAS Guidelines[16]	2014 NICE Guidelines[17]	2012 CCS Guidelines[18]
Predictors selected in the multivariable model	Age, sex, total cholesterol, HDL-C, systolic blood pressure, antihypertensive treatment status, diabetes mellitus, and smoking status (separate models created for whites and blacks)	Age, sex, total cholesterol, systolic blood pressure, and smoking status (separate models for high- and low-risk countries)	Age, sex, total cholesterol, HDL-C, systolic blood pressure, hypertension treatment status, diabetes mellitus, smoking status, ethnicity, family history of CHD, body mass index, socioeconomic deprivation, rheumatoid arthritis, CKD, and atrial fibrillation	Age, sex, total cholesterol, HDL-C, systolic blood pressure, antihypertensive treatment status, diabetes mellitus, and smoking status

Circulation. 2014;129 (suppl 2):S49-S73

Cholesterinsenkung verhindert beim Dialysepatienten kardiovaskuläre Events nicht – 4D und Aurora



No. at Risk						
Placebo	1384	1163	952	809	534	153
Rosuvastatin	1390	1152	962	826	551	148

Fellström et al. N Engl J Med 2009;360:1395-407

clinical investigation
http://www.kidney-international.org
© 2015 International Society of Nephrology

OPEN

see commentary on page 879

Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort

Jürgen Floege[1], Iain A. Gillespie[2], Florian Kronenberg[3], Stefan D. Anker[4], Ioanna Gioni[5], Sharon Richards[6], Ronald L. Pisoni[7], Bruce M. Robinson[7], Daniele Marcelli[8], Marc Froissart[9], Kai-Uwe Eckardt[10]
on behalf of the ARO Steering Committee (collaborators)[11]

- Alter
- BMI
- Smoking status
- Cardiovascular disease history
- Cancer history
- Cause of chronic kidney disease
- Vascular acess
- Blood flow
- Hemoglobin
- Ferritin
- C-reactive Protein
- Serum albumin
- Cancer history
- Cause of chronic kidney disease
- Vascular acess
- Blood flow
- Creatinine
- calcium

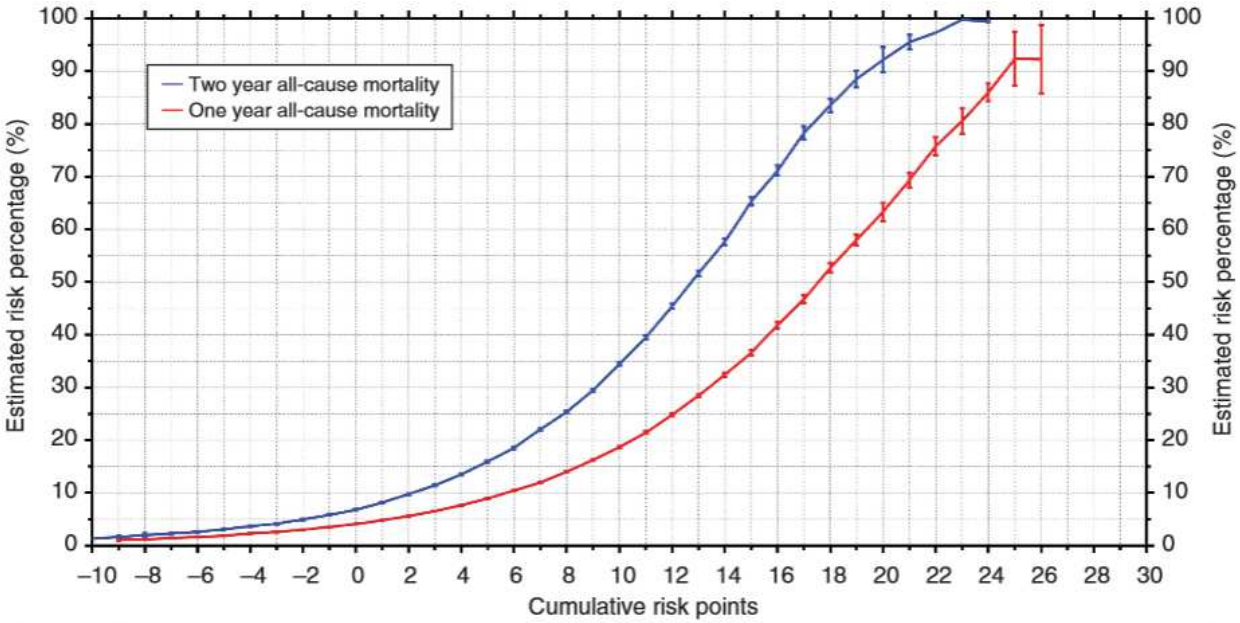
Floege et al., Kidney international (2015), 87, 996-1008

ARO All-cause mortality risk score für Dialysepatienten

ARO All-cause mortality risk score for patients on chronic hemodialysis					
Parameter (unit) and values	1-Year risk points	2-Year risk points	Parameter (unit) and values	1-Year risk points	2-Year risk points
Age [years]			Actual blood flow [ml/min]		
≤39	−5	−5	< 267	0	0
40 to 49	−2	−2	267 to < 299	−1	−1
50 to 59	0	0	299 to < 332	−1	−1
60 to 69	2	2	≥ 332	−1	−1
70 to 79	4	4	Hemoglobin [g/dl]		
≥80	6	6	<10	2	1
Smoking status:			10 to <12	0	0
Current	–	1	≥ 12	−1	−1
Former	–	1	Serum ferritin [µ/l]		
Non smoker	–	0	< 500	−1	−1
CVD history			≥ 500	0	0
Yes	2	1	C-reactive protein [mg/l]		
No	0	0	< 2.6	0	0
Cancer history			2.6 to < 7.0	1	2
Yes	4	3	7.0 to < 18.2	3	3
No	0	0	≥ 18.2	5	4
CKD Etiology:			Serum albumin [g/l]		
Hypertension/vascular	–	0	<35	3	2
Glomerulonephritis	–	0	≥35	0	0
Diabetes	–	2	Serum creatinine [µmo/l]		
Tubulo-interstitial	–	1	< 431	2	2
Polycystic kidney disease	–	−1	431 to < 539	1	1
Unknown renal diagnosis	–	1	539 to < 673	0	0
BMI [kg/m²]			≥ 673	0	0
< 18.5	2	3	Serum total calcium [mmo/l]		
18.5 to < 25.0	0	0	<2.1	1	–
25.0 to < 30	0	−1	2.1 to <2.6	0	–
≥ 30	−1	−1	≥ 2.6	3	–
Vascular access					
No change: Fistula/Graft	0	0			
No change: Catheter	2	2	Total cumulated risk points		
Change: Fistula/Graft to Catheter	2	2			
Change: Catheter to Fistula/graft	1	0			

Floege et al., Kidney international (2015), 87, 996-1008

Berechnung der ein- und zwei Jahres Mortalität



Risk stratification	Low risk	Intermediate risk	High risk
1-Year	< 9%	9 to <19%	≥19%
2-Year	< 15%	15 to <29%	≥29%

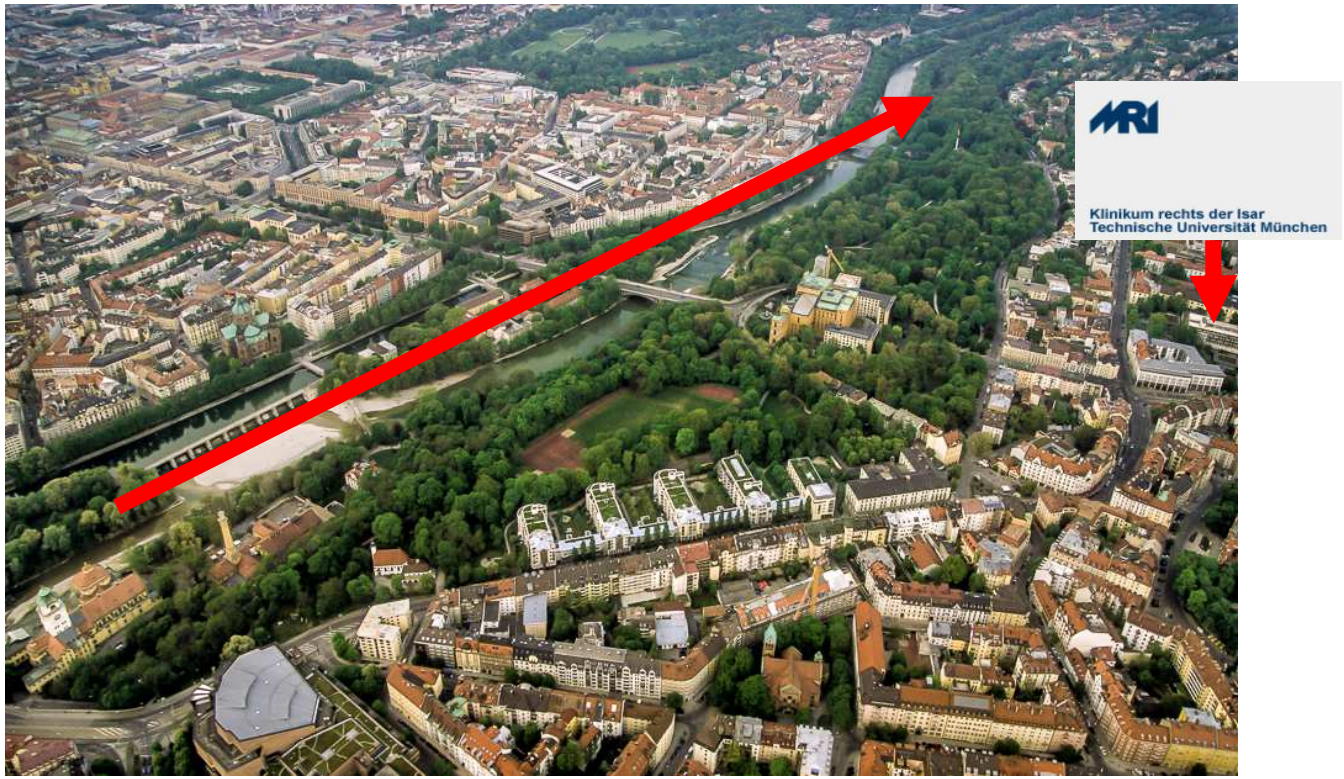
Floege et al., Kidney international (2015), 87, 996-1008

Agenda

- Probleme bei der kardiovaskulären Risikostratifizierung von Dialysepatienten anhand klassischer Risikofaktoren
- Studienaufbau und Ein- und Ausschlusskriterien der ISAR Studie
- Studiendesign und Rationale für die ausgewählten Untersuchungen
- Aktueller Stand
- Zusammenfassung

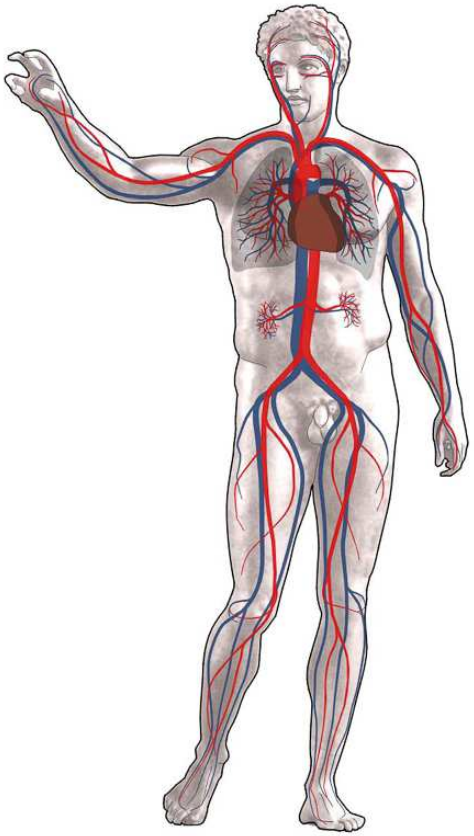
RISK STRATIFICATION IN END STAGE RENAL DISEASE

ISAR Studie



Unser Ansatz

- Verbesserung der kardiovaskulären Risikostratifikation mit einer Kombination von technischen und nicht-technischen Untersuchungen Untersuchungen für
  - Kardiale Funktion/Dysfunktion
  - Gefäßsystem Makrozirkulation
  - Gefäßsystem Mikrozirkulation
- Verbesserung des pathophysiologischen Verständnisses der erhöhten Mortalität



Unsere Anforderungen an eine Untersuchung zur kardiovaskulären Risikostratifizierung

- Nicht-invasiv
- Einfach durchzuführen
- Benutzer-unabhängig
- Kostengünstig
- Sensitiv
- spezifisch

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Alter > 18 Jahre
- Terminale Niereninsuffizienz mit einer Hämodialysebehandlung seit > 3 Monate

Ausschlusskriterien

- Signifikante Infektion
- Schwangerschaft
- Maligne Vorerkrankung mit einer Lebenserwartung von < 24 Monaten
- Keine schriftliche Einverständniserklärung

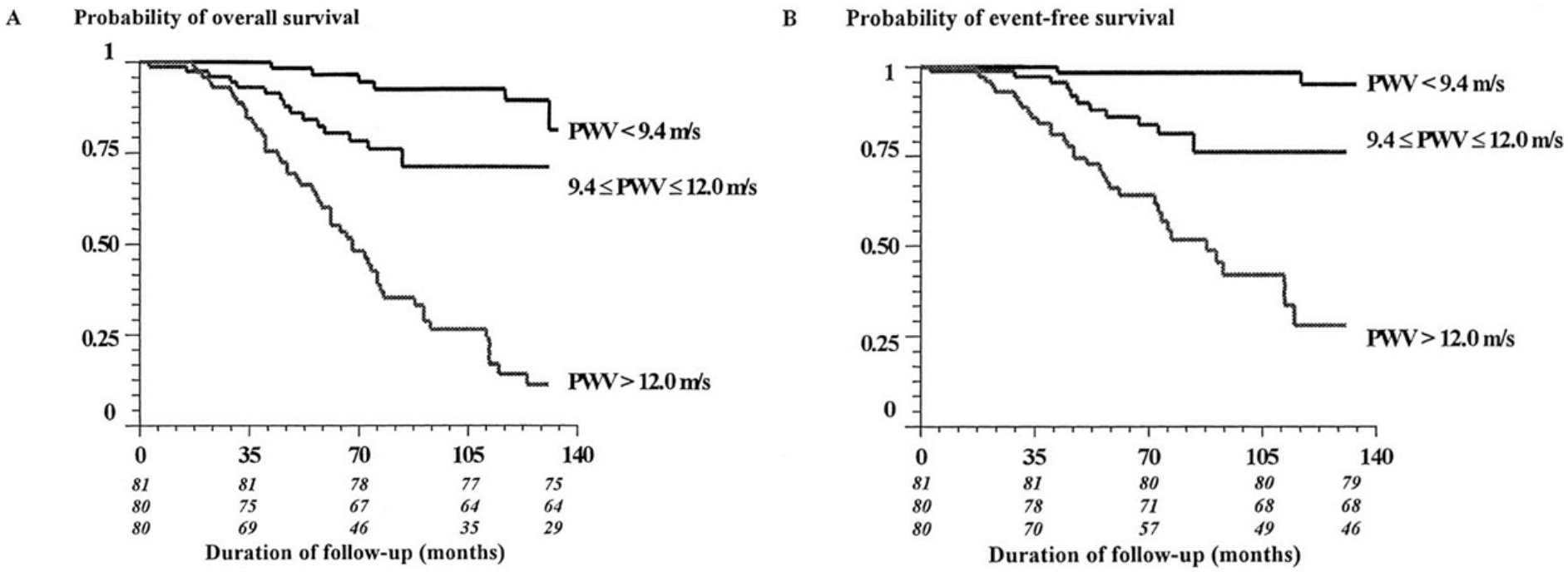
Agenda

- Probleme bei der kardiovaskulären Risikostratifizierung von Dialysepatienten anhand klassischer Risikofaktoren
- Studienaufbau und Ein- und Ausschlusskriterien der ISAR Studie
- Studiendesign und Rationale für die ausgewählten Untersuchungen
- Aktueller Stand
- Zusammenfassung

Studiendesign – prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie

	Einschluss	d1	Follow Up 24 Monate	Follow Up 6 Jahre	Continuous Follow Up
Aufklärung	●				
Basisdaten		●	●	●	
24-hr ABPM und 24hr-PWV und 24 hr EKG		●			
Einzel BP und PWA			●	●	
Blutprobe (Serum und EDTA)		●	●	●	
Moca/CDR		●	●		
Analyse retinaler Gefäße		●			
Erhebung der Endpunkte			●	●	●

Pulswellengeschwindigkeit ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Überleben bei Dialysepatienten



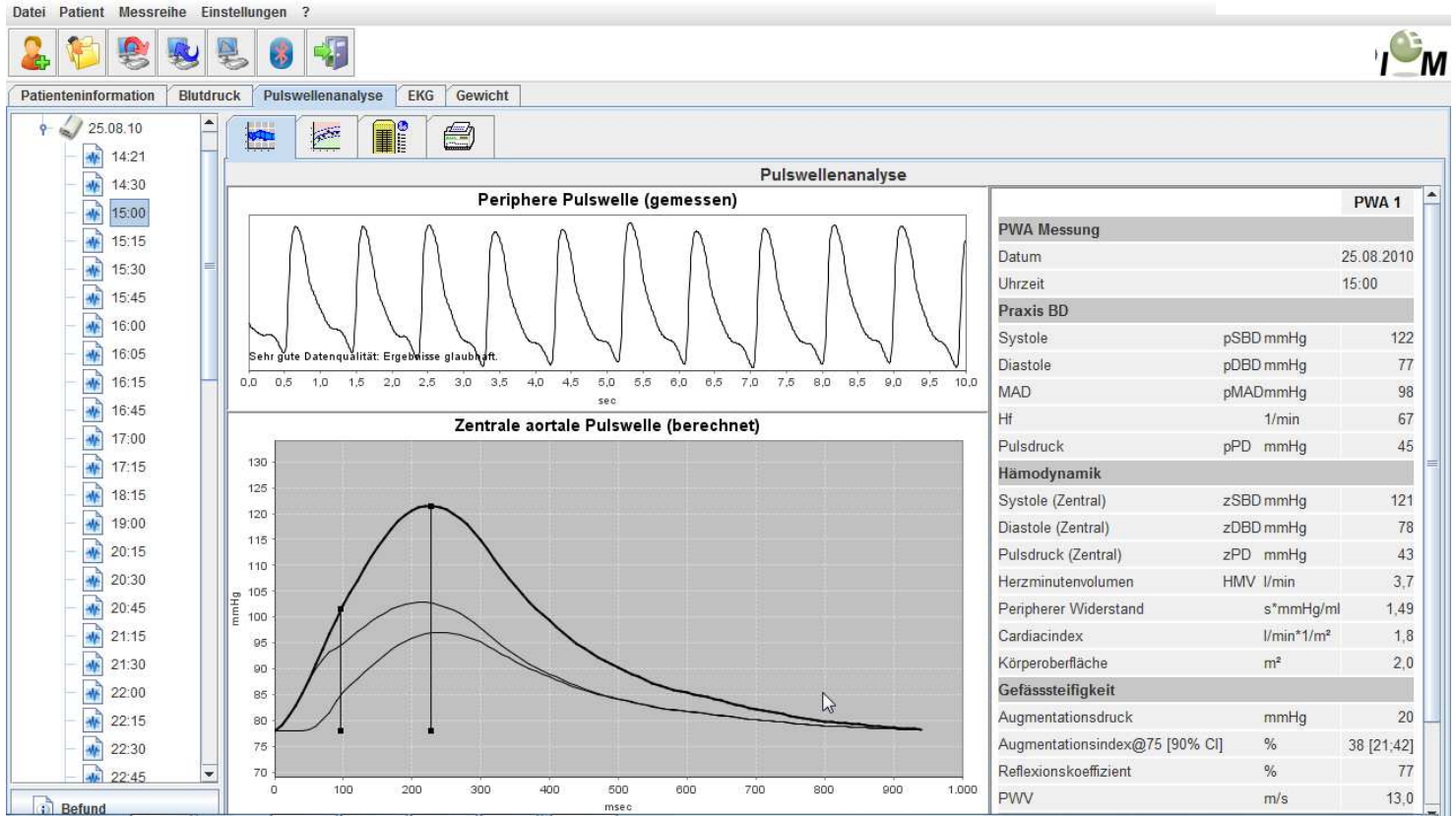
Blacher et al. Circulation. 1999 May 11;99(18):2434-9.

Vorteile der 24hr PWV vs. Einmal-PWV

- Parallele 24hr-ABPM Messung
- Benutzer unabhängige Messung
- Weniger starke Schwankungen durch 24hr-Mittelwerte
- Erfassung von 24hr Dynamiken
- Mobil-o-graph sehr gut validiert gegen den Goldstandard (cf-PWV)

VS.

Zentrale Hämodynamik



Möglichkeit der Beantwortung von Key-Questions

Arterial aging ay between central hemod organ flow—implicat cular disease

Gerard London[1], Adrian Covic manlar[5], Alberto Ortiz[6], Ziad Massy[7,8], Bengt Lindholm garwal[12], Kitty J. Jager[13], Friedo W. Dekker[14], Peter J. Bla CArdiovascular Medicine working group of the Europe : Association (ERA–EDTA)

(i) Study time-related changes in aortic stiffness (pulse wave velocity (PWV)) and their relationship with simultaneous hemodynamic changes (24-h ambulatory blood pressure monitoring, indicators of salt and volume excess).

(ii) Longitudinal assessment of the relationship between typical biochemical alterations found in chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease (oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction, and bone and mineral disorders) in relationship to arterial changes (PWV) and clinical outcomes.

(iii) The role of dissipation of the distensibility gradient in target organ damage (i.e., kidney, brain, and heart disease).

(iv) Establish whether measures of arterial stiffness such as PWV are useful in clinical practice to monitor therapies that broadly interfere with the cardiovascular system and arterial function.

(v) Establish whether arterial calcifications represent a valid surrogate end point to be applied in intervention studies in patients with CKD and/or cardiovascular diseases.

(vi) Define the role of arterial stiffening in left ventricular hypertrophy and left ventricular failure dysfunction in patients with CKD and/or cardiovascular diseases.

EUREECA-m

Figure 1 | Remaining questions to be addressed.

London et al. Kidney international, 2011, 10-12

Korrelation der 24hr-ABPM Messung mit der Mortalität – idealer Blutdruck beim Dialysepatienten unklar

Table 3. International Guidelines for Measuring Blood Pressure in HD Patients

Guideline	Timing	Target Level	ABPM
CSN[54] (2006)	Pre-HD	<140/90 mm Hg	Only if difficult to control
KDOQI[56,a] (2005)	Pre-HD, seated (advantage over post-HD not clear)	<140/90 mm Hg pre-HD; <130/80 mm Hg post-HD (provided no orthostatic symptoms or intradialytic hypotension)	May be better but there are practical and financial limitations
KDIGO Report[55,b] (2010)	Pre-HD and post-HD measurements to be used with caution	Further research recommended	Likely better than HD unit, but not feasible for many patients throughout the world
UK Renal Association[57] (2011)	Pre-, intra-, & post-HD; interdialytic	<160/90 mm Hg; avoid SBP <120 mm Hg	If pre- & post-HD consistently elevated
CARI	No guideline	No guideline	No guideline
ERA-EDTA	No guideline	No guideline	No guideline

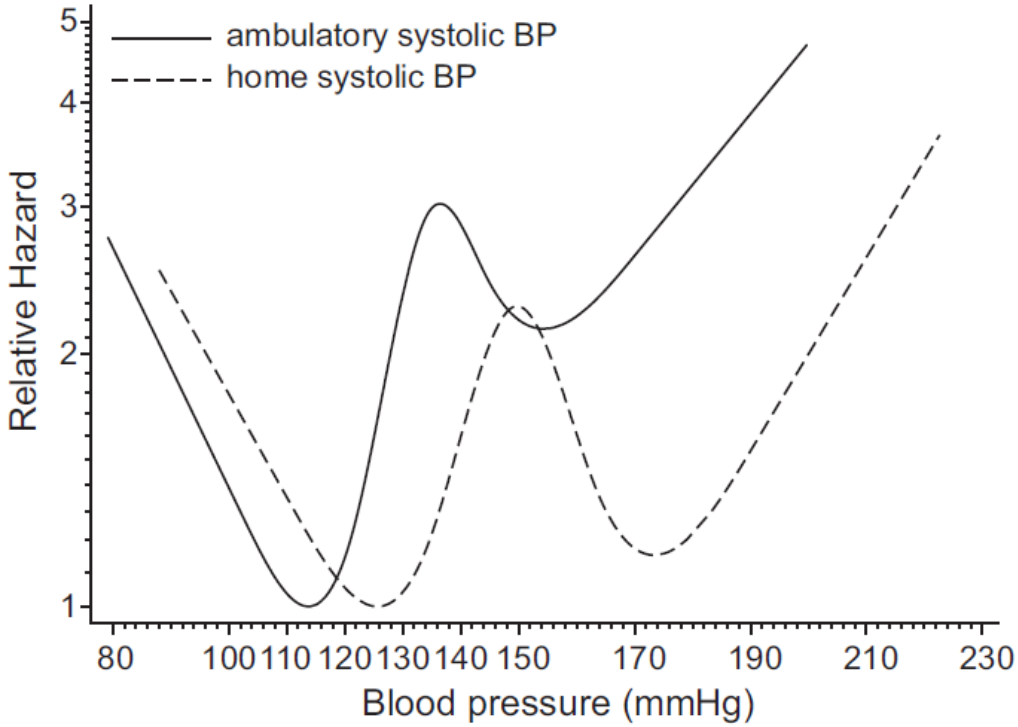
Abbreviations: ABPM, ambulatory blood pressure monitoring; CARI, Caring for Australasians With Renal Impairment; CSN, Canadian Society of Nephrology; ERA-EDTA, European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association; HD, hemodialysis; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; SBP, systolic blood pressure.

[a]Recommendations from text; not a formal guideline statement.

[b]Outcome of a meeting report; not a formal guideline statement.

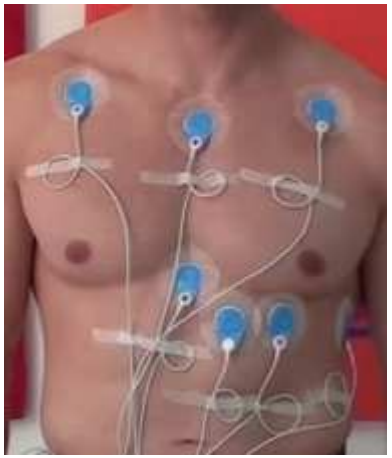
Roberts et al., American Journal of Kidney Diseases, Volume 60, Issue 3, September 2012, 463-472

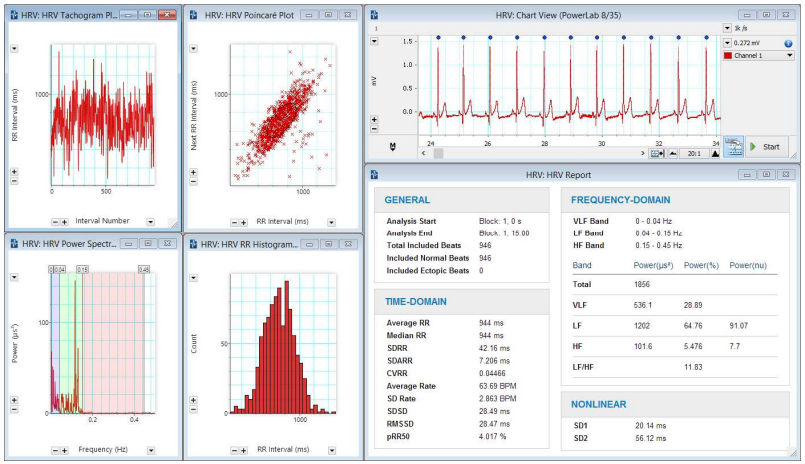
Systolischer Blutdruck zur Mortalitätsprediktion zeigt bei Dialysepatienten keinen linearen Verlauf



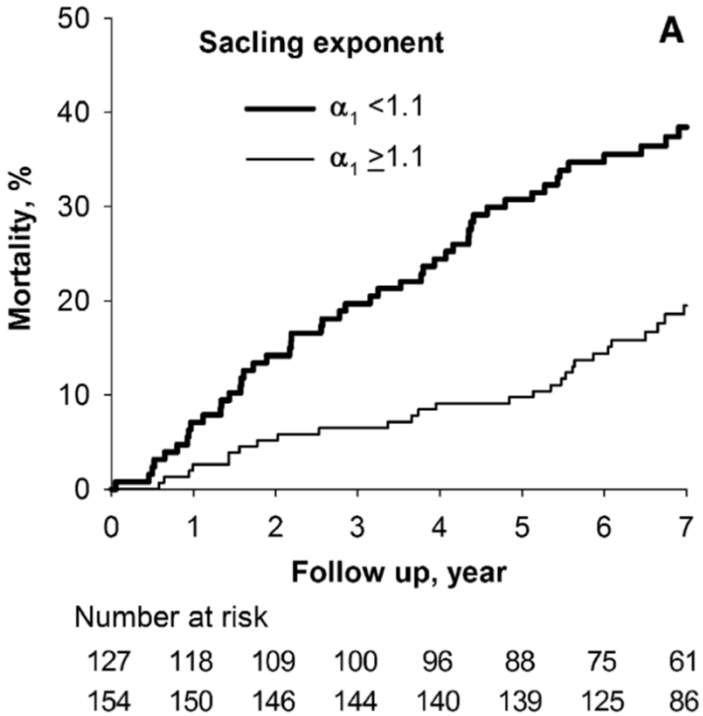
Agarwal et al., Hypertension 2010;55(3):762-8

12 Kanal EKG und Herzfrequenzvariabilitätsanalyse





Autonome Dysfunktion gemessen im 24h-EKG prädiktiv für Mortalität



Suzuki et al. Clin J Am Soc Nephrol 7: 1454–1460, 2012

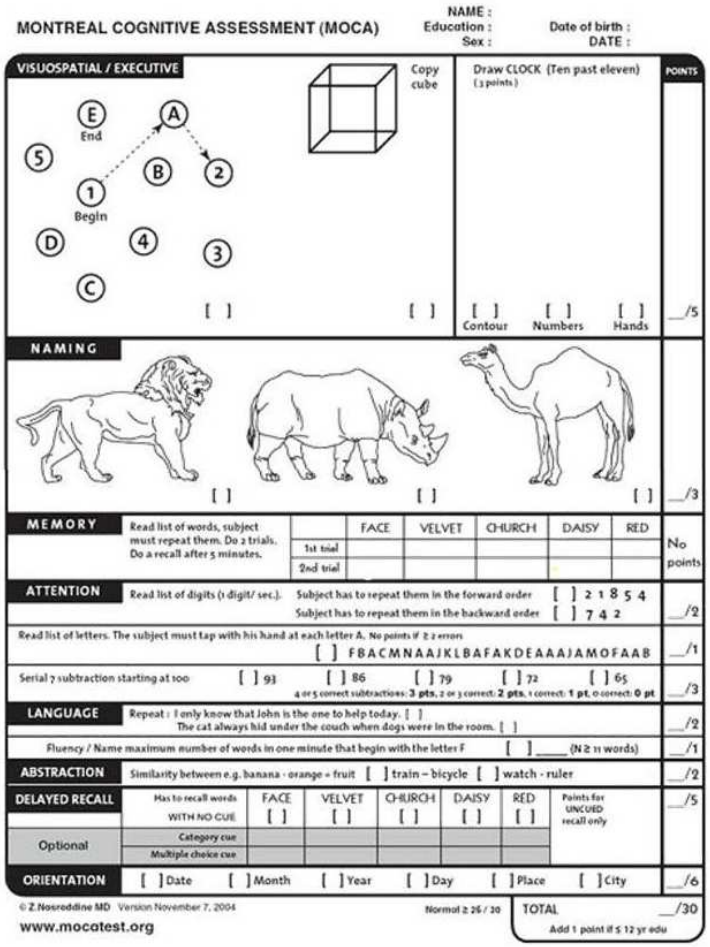
Studiendesign – prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie

	Einschluss	d1	Follow Up 24 Monate	Follow Up 6 Jahre	Continuous Follow Up
Aufklärung	●				
Basisdaten		●	●	●	
24-hr ABPM und 24-hr-PWV-analyse und 24 hr EKG		●			
Einzel BP und PWA			●	●	
Blutprobe (Serum und EDTA)		●	●	●	
Moca/CDR		●	●		
Analyse retinaler Gefäße		●			
Erhebung der Endpunkte			●	●	●

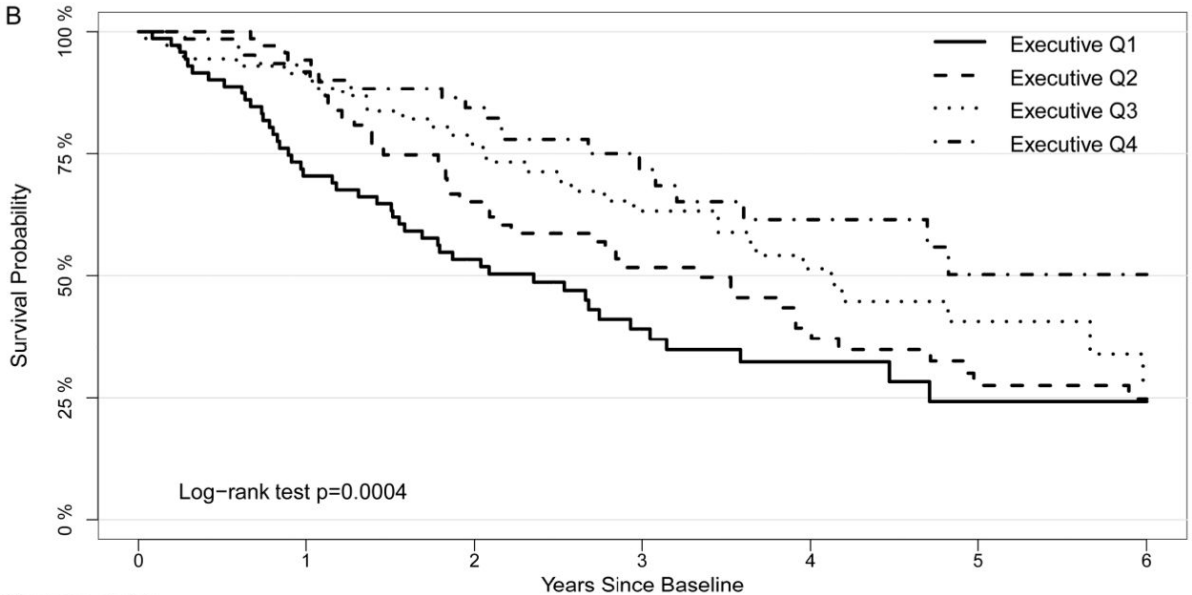
Kognitive Testung

MoCa-Test

- Aufmerksamkeit und Konzentration
- Exekutivfunktion
- Gedächtnis
- Sprache
- Visuokonstruktive Fähigkeiten
- Konzeptuelles Denken
- Rechnen
- Orientierung



Erhalt der Exekutivfunktionen sind prädiktiv für das Überleben



Numbers at risk

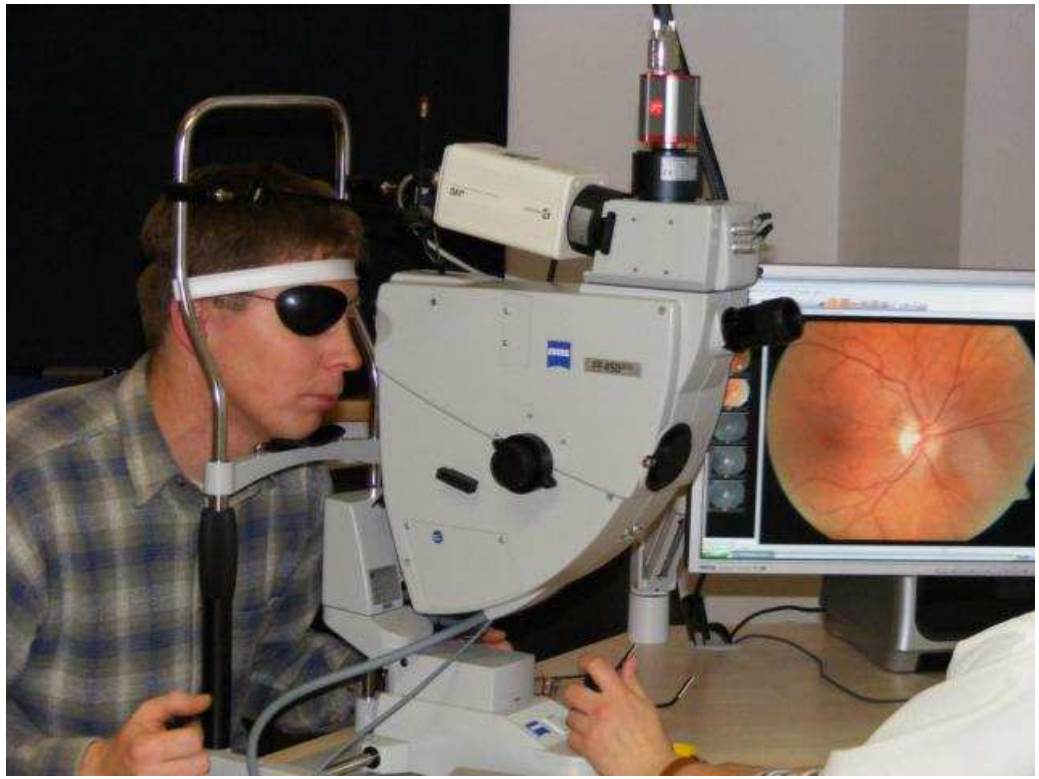
Executive Q1	73	50	36	18	11	6	4
Executive Q2	73	64	40	26	18	11	8
Executive Q3	73	60	43	31	19	8	4
Executive Q4	73	54	41	22	14	9	6

Drew et al. Am J Kidney Dis. 2015 February ; 65(2): 303–311.

Studiendesign – prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie

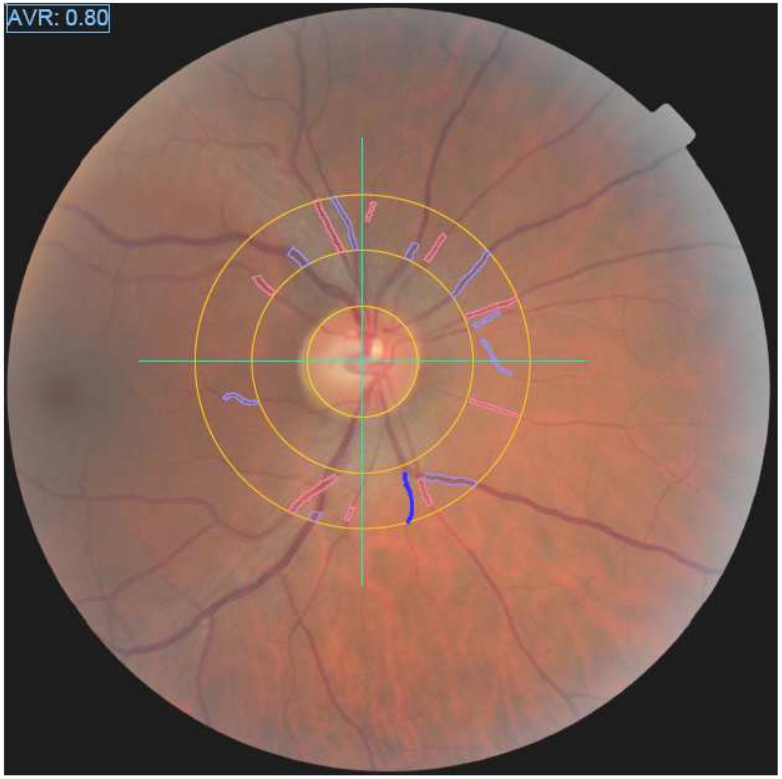
	Einschluss	d1	Follow Up 24 Monate	Follow Up 6 Jahre	Continuous Follow Up
Aufklärung	●				
Basisdaten		●	●	●	
24-hr ABPM und 24hrPWV-analyse und 24 hr EKG		●			
Einzel BP und PWA			●	●	
Blutprobe (Serum und EDTA)		●	●	●	
Moca/CDR		●	●		
Analyse retinaler Gefäße		●			
Erhebung der Endpunkte			●	●	●

Retinale Mikrozirkulation



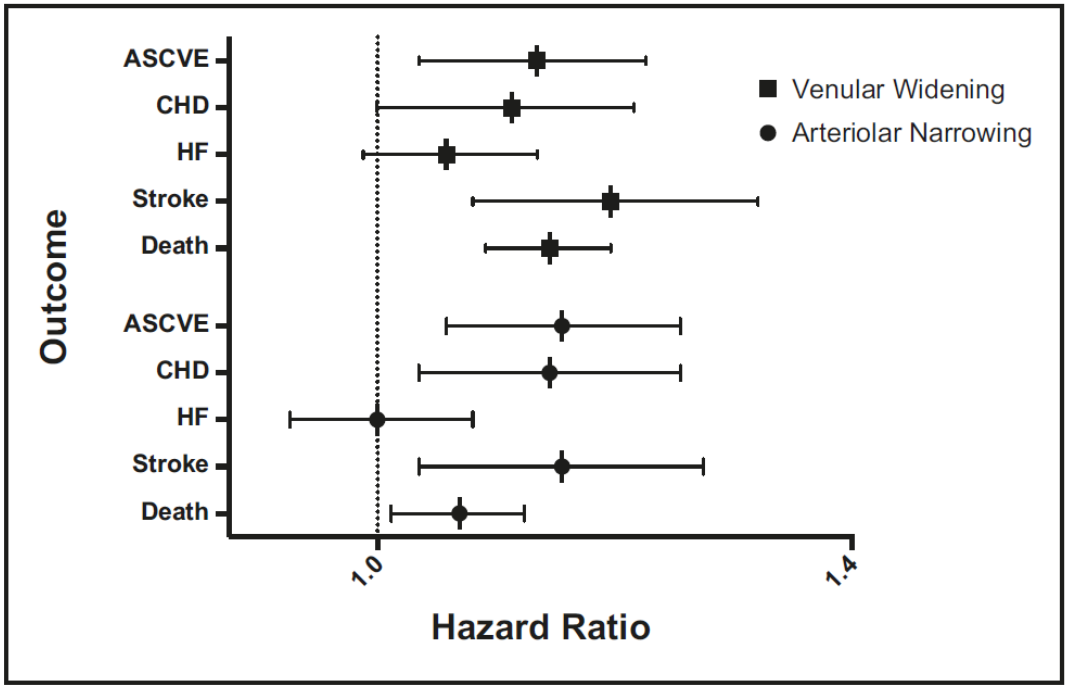
Retinale Mikrozirkulation - Gefäßdurchmesser

Statische Augenuntersuchung



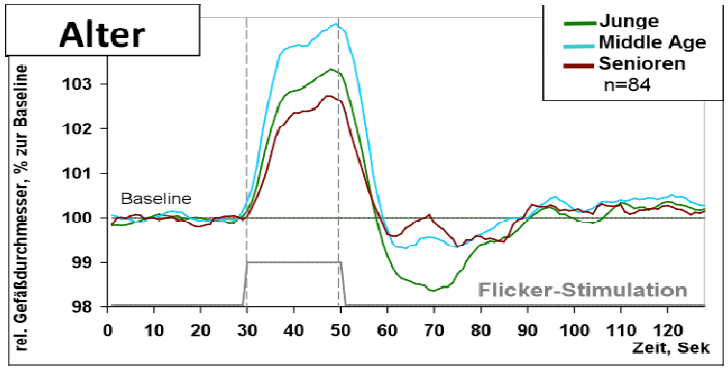
Auge:	R
Bildnummer:	05
AV-Verhältnis (AVR):	0,80
arterielle Gefäße:	9
Arterienäquivalent (CRAE):	168,6
venöse Gefäße:	10
Venenäquivalent (CRVE):	211,4

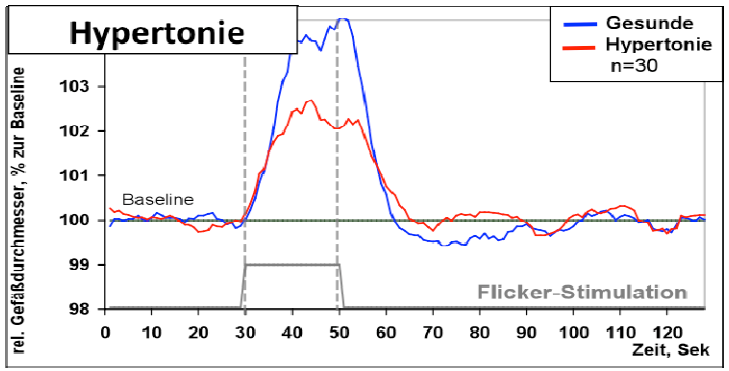
Gefäßkaliber prädiktiv für kardiovaskulären Tod und kardiovaskuläre Events in der ARIC Studie (Normalbevölkerung)

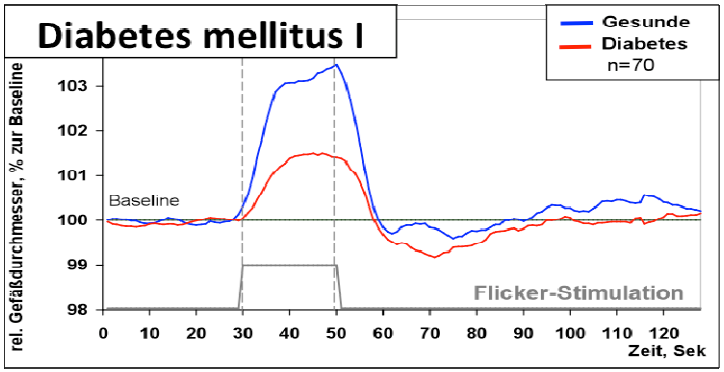


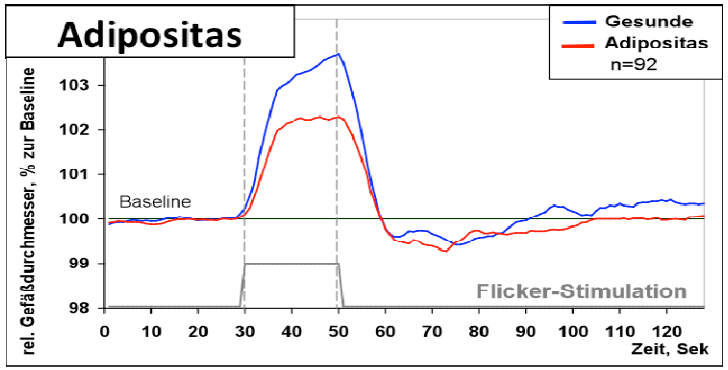
Seidelmann et al. Circulation 2016;134:1328–1338.

Arterielle Reaktion auf Flicker-Stimulation









I.Lanzl, K. Kotliar et al. ARVO, 2007;
D. Sitnikova, K. Kotliar et al. ARVO, 2009;

K. Kotliar et al. IOVS, 2010;
K. Kotliar et al. Microvasc. Res., 2010

Agenda

- Probleme bei der kardiovaskulären Risikostratifizierung von Dialysepatienten anhand klassischer Risikofaktoren
- Studienaufbau und Ein- und Ausschlusskriterien der ISAR Studie
- Studiendesign und Rationale für die ausgewählten Untersuchungen
- Aktueller Stand
- Zusammenfassung

Studiendesign – prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie

	Einschluss	d1	Follow Up 24 Monate	Follow Up 6 Jahre	Continuous Follow Up
Aufklärung	●				
Basisdaten		●	●	●	
24-hr ABPM und 24-hr-PWV-analyse und 24 hr EKG		●			
Einzel BP und PWA			●	●	
Blutprobe (Serum und EDTA)		●	●	●	
Moca/CDR		●	●		
Analyse retinaler Gefäße		●			
Erhebung der Endpunkte			●	●	●

Agenda

- Probleme bei der kardiovaskulären Risikostratifizierung von Dialysepatienten anhand klassischer Risikofaktoren
- Studienaufbau und Ein- und Ausschlusskriterien der ISAR Studie
- Studiendesign und Rationale für die ausgewählten Untersuchungen
- Aktueller Stand
- Zusammenfassung

Zusammenfassung und Ausblick

- prospektive, longitudinale, nicht interventionelle Kohortenstudie
- Erhebung eines komplexen Datensatzes von
  - Biosignalen (24hr-EKG, -ABPM, PWV)
  - Retinaler Gefäßanalyse
  - laborchemischen Parametern
  - detaillierter klinische Charakterisierung der Studienteilnehmer
- Erstellung eines multivariablen Cox-Regressions-Models mit den identifizierten Risikofaktoren (klassische und dialyse-assoziierte) zur Verbesserung der Risikostratifikation
- Testung der identifizierten Risikofaktoren in Validierungskohorten
- Hypothesengenerierung für interventionelle Studien

In more detail

Schmaderer *et al. BMC Nephrology* (2016) 17:161
DOI 10.1186/s12882-016-0374-8

BMC Nephrology

STUDY PROTOCOL Open Access

Rationale and study design of the prospective, longitudinal, observational cohort study "rISk strAtification in end-stage renal disease" (ISAR) study

Christoph Schmaderer[1*], Susanne Tholen[1], Anna-Lena Hasenau[1], Christine Hauser[1], Yana Suttmann[1], Siegfried Wassertheurer[2], Christopher C. Mayer[2], Axel Bauer[3], Kostantinos D. Rizas[3], Stephan Kemmner[1], Konstantin Kotliar[4], Bernhard Haller[5], Johannes Mann[6], Lutz Renders[1], Uwe Heemann[1] and Marcus Baumann[1]

Schmaderer et al. BMC Nephrology (2016) 17:161

Großer Dank an die teilnehmenden Dialysezentren!!

- Nierenzentrum 24 München Bogenhausen und Neuperlach
- KFH Dialyse Zentren Giesinger Bahnhof, München Schwabing, Harlaching, Elsenheimer Straße, Neuried, Oberschleißheim, Unterhaching, Altötting, Dillingen, Weissenburg
- Nephrocare Zentren Sendlinger Tor (Dialyse im Zentrum) und Solln
- Dialyse Zentrum Frankfurter Ring
- Dialyse Zentren Dr. Braun Dingolfing
- Klinikum rechts der Isar München

Nierenzentrum24

KfH

NephroCare
Fresenius Medical Care's Way of Caring

DialyseZentrum MünchenNord

Praxen Dr. Braun
Nephrologie. Diabetologie. Dialyse.

Beteiligte Wissenschaftler

Rechts der Isar
Uwe Heemann
Marcus Baumann
Susanne Tholen
Christine Hauser
Yana Suttmann
Anna-Lena Hasenau
Georg Lorenz
Roman Günthner
Matthias Braunisch
Stefan Kemmner
Georg Lorenz
Dominik Steubl
Robin Satanovski
Bernhard Haller

ISAR Study collaborators
Konstantin Kotliar, FH Aachen
Siggi Wassertheurer, AIT Wien
Christopher Mayer, AIT Wien
Stefan Hagmair, AIT Wien
Axel Bauer und
Kostantinos Rizas, LMU München
Henner Hanssen, Uni Basel
Andreas Pasch, Uni Bern
Johannes Mann, München

Doktoranden
Beate Brunner
Christina Schieche
Lisa Johe
Matschkal Julia
Steffi Heimberg
Port Antonia
Thunich Stephan
Bauhofer Martin
Richter Markus
Moritz Bock
Moritz Lukas
Sonntag Franziska
Sippl Corinna
Julia Apfelböck
Veronika Garzer
Johannes Schier
Isabell Zollinger
Stefan Geilert
Maximillian Ludwig
Ekaterina Kutznetzova
Carolin Schaller
Peter Gundel
Maximillian Ludwig
Louisa Nerl
Moritz Lattermann
Dang Pham

Grants

ELSE KRÖNER-FRESENIUS-STIFTUNG
Forschung fördern. Menschen helfen.

SERVIER

Else Kröner Fresenius Forschungskolleg
Mikrobielle Trigger als Auslöser von Krankheiten