

Kardiologie 2025 · 19:42–58
<https://doi.org/10.1007/s12181-024-00716-6>
 Angenommen: 31. Oktober 2024
 Online publiziert: 15. Januar 2025
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature
 - all rights reserved 2025, korrigierte Publikation 2025



Konsensuspapier zum Management kardiovaskulärer Erkrankungen bei chronischer Nierenkrankheit

Aus der Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin der DGK in Kooperation mit der DGfN

Katharina Marx-Schütt¹ · Ulrich Kintscher² · Johannes Dahm³ · Danilo Fliser⁴ · Gunnar Henrik Heine⁵ · Joachim Hoyer⁶ · Christian Jung⁷ · Felix Mahfoud^{8,9,15} · Ilka Ott¹⁰ · Georg Schlieper¹¹ · Boris Schmidt¹² · Vedat Schwenger¹³ · Jens Wiebe¹⁴ · Nikolaus Marx¹

¹ Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Uniklinik Aachen, RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; ² Institut für Pharmakologie, Max Rubner Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ³ Herz- & Gefäßzentrum Göttingen, Göttingen, Deutschland; ⁴ Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland; ⁵ Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt, Deutschland; ⁶ Klinik für Innere Medizin, Nephrologie, Internistische Intensivmedizin UKGM Marburg, Marburg, Deutschland; ⁷ Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁸ Klinik für Kardiologie, Universitäres Herzzentrum Basel, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz; ⁹ Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB), Universitäres Herzzentrum Basel, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz; ¹⁰ Helios Klinikum Pforzheim, Pforzheim, Deutschland; ¹¹ Zentrum für Nieren-, Hochdruck- und Stoffwechselerkrankungen, Hannover, Deutschland; ¹² Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt/Main, Deutschland; ¹³ Klinik für Nieren-, Hochdruck- und Autoimmunerkrankungen, Katharinenhospital, Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart gKAöR, Stuttgart, Deutschland; ¹⁴ Herz-Gefäß-Zentrum München, München, Deutschland; ¹⁵ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland

Zusammenfassung

Die chronische Nierenkrankheit (CKD) ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD; manifestiert durch koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Arrhythmien und plötzlichen Herztod), und das gleichzeitige Vorliegen sowohl von CVD und CKD hat einen erheblichen Einfluss auf die Prognose der Patienten. Die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten kardiovaskulärer Erkrankungen sind bei fortgeschrittener CKD häufig eingeschränkt, und für viele interventionelle und medikamentöse Therapien besteht wenig oder keine Evidenz aus großen klinischen Studien. Das vorliegende Konsensuspapier gibt einen Überblick über die Besonderheiten kardiovaskulärer Erkrankungen bei CKD und fasst die aktuelle Evidenz und Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit CVD und CKD zusammen.

Schlüsselwörter

CVD · Herz und Niere · Herzinsuffizienz · KHK · Arrhythmien



Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Bei der Verwendung des generischen Maskulinums als geschlechtsneutrale Form sind alle Geschlechter impliziert.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

1. Einleitung

Die chronische Nierenkrankheit („chronic kidney disease“ [CKD]) ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen („cardiovascular disease“

[CVD]); manifestiert unter anderem durch koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod. Das gleichzeitige Vorhandensein von CVD und CKD hat einen großen Einfluss auf die Prognose der Patienten.

				Albuminausscheidung im Urin (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht <30	Mäßig erhöht 30–300	Stark erhöht >300
eGFR (mL/min/ 1,73 m ²)	G1	Normal oder hoch	≥90			
	G2	Leicht erniedrigt	60–89			
	G3a	Leicht bis mäßig erniedrigt	45–59			
	G3b	Mäßig bis stark reduziert	30–44			
	G4	Stark reduziert	15–29			
	G5	Nierenversagen	<15			

Abb. 1 ▲ KDIGO-Stadieneinteilung der chronischen Nierenkrankheit nach Kategorien der glomerulären Filtrationsrate und der UACR. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. Diese Einteilung verwendet ein Verhältnis von 1:10, um die UACR von mg/mmol in mg/g umzurechnen, obwohl das genaue Verhältnis 1:8,84 beträgt. Die Farben stehen für das Risiko für die Entwicklung einer Dialysepflichtigkeit. *Grün* steht für geringes Risiko (und repräsentiert keine CKD, wenn keine strukturellen oder histologischen Hinweise auf Nierenerkrankungen vorliegen). Im Vergleich zum geringen Risiko (geschätzt bei 0,04/1000 Patientenjahre) steht *gelb* für mäßig erhöhtes Risiko (mindestens ~ 5fach), *orange* für hohes Risiko (mindestens ~ 20fach) und *rot* für sehr hohes Risiko (mindestens ~ 150fach). Das Risiko eines kardiovaskulären Todes spiegelt in etwa das gleiche Muster wider

Die Diagnose von CVD bei Patienten mit CKD kann eine Herausforderung darstellen, und sowohl die arzneimitteltherapeutischen als auch die interventionellen Behandlungsmöglichkeiten von CVD sind bei CKD durch relative oder absolute Kontraindikationen oft eingeschränkt. Darüber hinaus fehlen meist Daten zur pharmakologischen Therapie von CVD bei Patienten mit fortgeschrittener oder dialysepflichtiger CKD. Das vorliegende Konsensuspapier fasst die Besonderheiten der Diagnose, der Prävention und der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen bei begleitender CKD zusammen.

2. Kardiovaskuläre Erkrankungen bei CKD

Kardiovaskuläres Risiko bei CKD

Patienten mit CKD, eine weltweit wachsende Population, weisen ein ausgeprägtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf: 50 % aller Patienten im CKD-Stadium 4/5 mit einer ermittelten glomerulären Filtrationsrate („estimated GFR“ [eGFR] <30 mL/min/1,73 m² Körperoberfläche) weisen auch eine CVD auf. Die kardiovaskuläre Mortalität macht ~40–50 % aller Todesfälle bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenkrankheit im CKD-Stadium 4/5 aus, verglichen mit 26 % bei Kontrollen mit normaler Nierenfunktion [104, 114]. Neben dem hohen Risiko für

tödliche Atherosklerose-bedingte Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall stellen Tod durch Herzinsuffizienz und tödliche Herzrhythmusstörungen die Hauptursachen für die kardiovaskuläre Mortalität insbesondere in fortgeschrittenen CKD-Stadien dar. Darüber hinaus hat die Hämodialyse bei Patienten mit fortgeschrittener CKD direkte kardiovaskuläre Auswirkungen, z. B. durch Elektrolyt- oder Volumenverschiebung. Bei Patienten mit nichtdialysepflichtiger CKD übersteigt das Risiko, an CVD zu versterben, das Risiko, eine Nierenerkrankung im CKD-Stadium 5 (eGFR < 15 mL/min/1,73 m²) zu erreichen. So muss die CKD als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von CVD angesehen werden. Das im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hohe CV-Risiko bleibt auch nach einer erfolgreichen Nierentransplantation bestehen, zumal diese Patienten aufgrund der formalen „Einnierigkeit“ als CKD-Patienten gelten. Präventive Maßnahmen zur Senkung des CV-Risikos, wie z. B. strikte Blutdruckkontrolle oder Behandlung einer Hypercholesterinämie, sind deshalb auch bei diesen Patienten indiziert.

CKD bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

CKD ist eine der häufigsten Komorbiditäten bei Patienten mit CVD. Observationsstudien zeigen eine hohe Präva-

lenz von CKD bei Patienten mit KHK. So zeigte das BREMEN STEMI-Register bei 9605 STEMI-Patienten, dass 13 % eine eGFR von 45–59 mL/min/1,73 m² (CKD-Stadium 3a) und 11 % ein fortgeschrittenes CKD-Stadium 3b–5 mit einer GFR < 45 mL/min/1,73 m² aufwiesen [97]. Ähnliche Daten wurden aus einer Analyse des Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trials (VALIANT) gewonnen, bei der 23 % aller Patienten eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m² aufwiesen. In dieser Studie fand sich bei Patienten mit einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m² ein 1,49fach erhöhtes Risiko (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 1,35–1,65; *p* < 0,001) für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse [4]; diese Daten unterstreichen den ungünstigen prognostischen Einfluss der CKD bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.

Die Prävalenz der CKD bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HF) liegt im Vergleich zu KHK noch höher: Eine große Metaanalyse von 57 HF-Studien mit insgesamt 1.076.104 Patienten (mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [HFrEF] und Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion [HFpEF]) zeigte eine Prävalenz der CKD im Stadium 3–5 von 32 %; das Vorliegen einer CKD ging mit einer deutlich erhöhten Gesamtmortalität („odds ratio“ [OR]: 2,3; 95 %-KI: 2,20–2,50, *p* = 0,001) im Vergleich zu Patienten ohne CKD einher [30]. Analysen bei HFpEF-Patienten zeigten ähnliche Daten; so lagen die CKD-Ra-

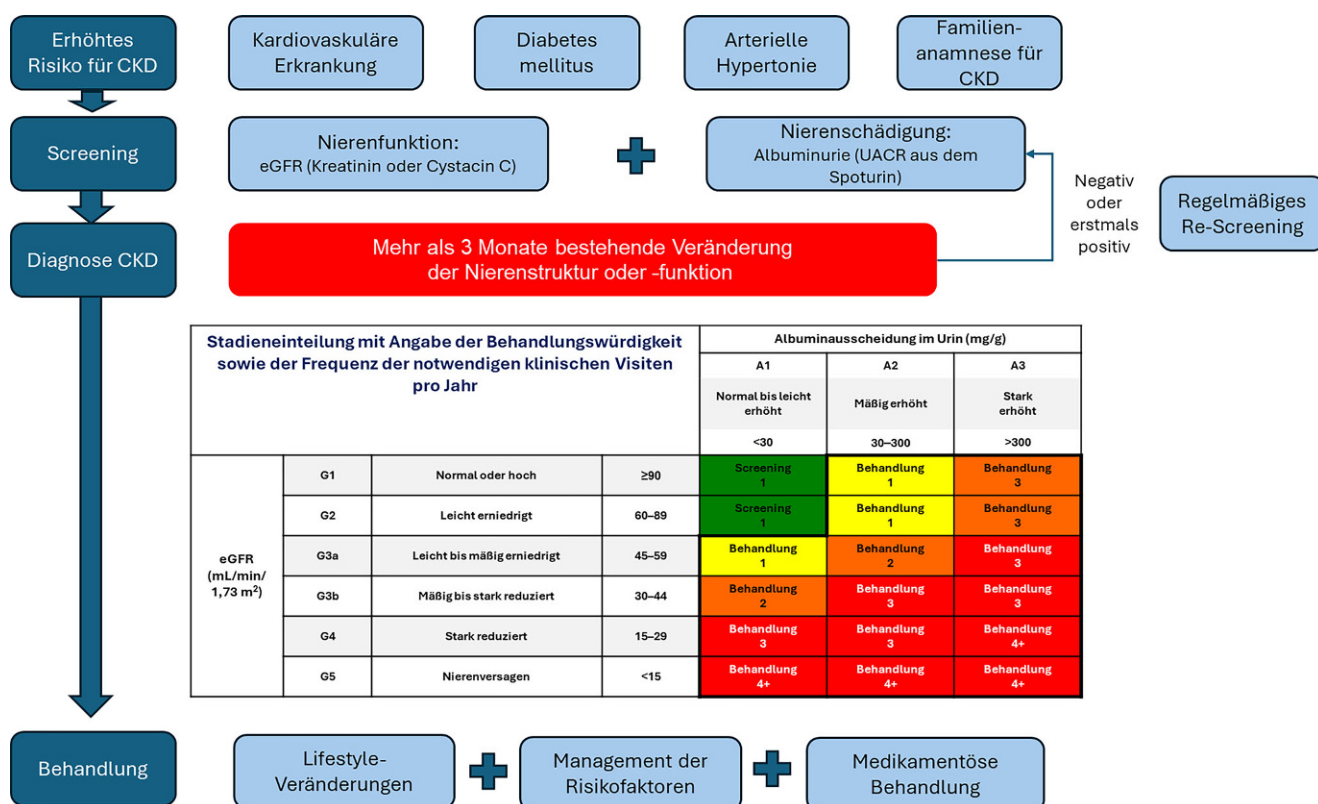


Abb. 2 ▲ Übersicht zum Screening, der Diagnosestellung und Therapie bei CKD

ten bei HFpEF in einer belgischen Kohorte bei 60 % [68], bei 50 % in einer panasiatischen Kohorte (beide einschließlich LVEF $\geq 50\%$) [106] und bei 48 % in der weltweiten PARAGON-HF-Studie (LVEF $\geq 45\%$) [100]. Das Vorliegen einer CKD geht sowohl bei HFpEF- als auch bei HFpEF-Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko [58] sowie mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienzhospitalisierung oder CV-Tod einher. Dies konnte auch in neueren HF-Studien gezeigt werden [118].

3. Diagnose der CKD

Klassifikation der CKD

Als CKD wird eine mehr als 3 Monate bestehende Veränderung der Nierenstruktur oder -funktion definiert, die Auswirkungen auf die Gesundheit hat. Die Stadien der CKD werden anhand der Kategorien der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Albuminurie eingeteilt (Abb. 1; [9]).

Die CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) hat eGFR-Gleichungen entwickelt, die auf Messungen von Kreatinin und/oder Cystatin C basieren. Eine eGFR

von ≥ 60 mL/min/1,73 m² allein stellt keine CKD dar, es sei denn, es liegt eine Albuminurie oder ein anderer Nachweis einer Nierenerkrankung vor. Eine anhaltende Abnahme der eGFR < 60 mL/min/1,73 m² (d. h. CKD-Stadien 3–5) reicht aus, um die Diagnose einer CKD zu stellen. Bei einer eGFR von < 15 mL/min/1,73 m² liegt ein CKD-Stadium 5 vor. Die Albuminurie ist ein früher Marker für Nephropathie und besitzt einen prädiktiven Wert sowohl für das Risiko eines Nierenversagens als auch für die kardiovaskuläre und Gesamt mortalität – unabhängig von der eGFR. Die Messung des Albumin-Kreatinin-Verhältnisses („urinary albumin creatinin ratio“ [UACR]) im Spontanurin erlaubt eine effiziente Quantifizierung der Albuminurie. Allerdings müssen Störeinflüsse, wie z. B. körperliche Aktivität, Harnwegsinfekte oder fieberhafte Erkrankungen, beachtet und ggf. muss die Bestimmung der UACR wiederholt werden. Die Messung der UACR sollte als Verlaufskontrolle zur sicheren Beurteilung kontrolliert werden.

Fazit für die Praxis

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m² oder Zeichen einer Nierenschädigung (UACR ≥ 30 mg/g; [A2 und A3]) sollten Vorgeschichte und Vorwerte gesichtet werden, um die Dauer der Nierenschädigung zu klären. Bei einer Dauer von länger als 3 Monaten ist das Vorliegen einer CKD gesichert. In Fällen, bei denen die Dauer unklar ist, können Patienten sowohl eine CKD als auch eine akute Nierenschädigung haben. In diesem Fall muss die Bestimmung der eGFR und Albuminurie wiederholt werden und der Patient ggf. nephrologisch vorgestellt werden [9] (KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease).

Ursachen und Screening für CKD

Hauptursachen für eine CKD sind neben immunologischen Schädigungen (z. B. Glomerulonephritiden) und genetischen Erkrankungen (z. B. adulte polyzystische Nierenerkrankung [ADPKD]) bei den meisten Patienten ein langjähriger Diabetes mellitus und/oder eine arterielle Hypertonie. Das Risiko von kardiovaskulären Komplikationen steigt allerdings unabhängig

von der Ursache mit dem Fortschreiten der CKD an [73].

Grundsätzlich sollten Personen mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen einer CKD regelmäßig gescreent werden (s. **Abb. 2**; [29, 108]). Hierzu zählen Menschen

- mit arterieller Hypertonie,
- mit Diabetes mellitus,
- mit kardiovaskulären Erkrankungen,
- mit positiver Familienanamnese für Nierenerkrankungen,
- mit akuter Nierenschädigung in der Vorgeschichte,
- mit weiteren Erkrankungen, die häufig mit einer CKD einhergehen (z. B. systemischer Lupus erythematodes, HIV, Adipositas),
- die potenziell nephrotoxische Substanzen einnehmen oder erhalten oder Nephrotoxinen ausgesetzt sind

Einige dieser Aspekte finden sich entsprechend in den kardiologischen Leitlinien wieder: Die 2023 ESC-Leitlinie zum Management kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes empfiehlt ein regelmäßiges Screening auf das Vorliegen einer Nierenerkrankung durch Bestimmung der eGFR nach der CKD-EPI-Formel sowie eine Bestimmung der UACR (Klasse-I-Empfehlung).

Fazit für die Praxis

Alle Patienten mit hohem Risiko für eine CKD (bekannte arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, bekannte kardiovaskuläre Erkrankung) sollten regelmäßig auf das Vorliegen einer Nierenerkrankung gescreent werden. Das Screening umfasst die Bestimmung der eGFR nach der CKD-EPI-Formel sowie die Bestimmung der UACR im Spontanurin [110].

Als erweiterte Labordiagnostik wird bei CKD empfohlen

- Blutbild (Hb) und Eisenstatus (S-Ferritin, TSAT)
- Intaktes Parathormon (iPTH), 25-OH-Vitamin D, Serum-Calcium, Serum-Phosphat
- Säure-Basen-Haushalt und Serum-Kalium
- U-Status, Proteinurie, Mikrohämaturie

Überweisung in eine nephrologische Fachabteilung/-praxis

Entsprechend den KDIGO-Leitlinien wird eine Überweisung zum Nephrologen für die folgenden Patientengruppen empfohlen:

- akute Nierenschädigung oder abrupter, deutlicher Abfall der eGFR,
- $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (CKD-Stadien 4/5),
- eine signifikante, konstante Albuminurie ($UACR \geq 300 \text{ mg/g}$, Stadium A3),
- bei Progression der CKD (eine rapide Verschlechterung ist definiert als ein $eGFR$ -Verlust von $> 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pro Jahr),
- CKD und therapierefraktäre arterielle Hypertonie mit 4 oder mehr antihypertensiven Medikamenten,
- persistierende Veränderung des Serum-Kaliumspiegels,
- Azidose,
- Anämie,
- Knochenerkrankung,
- Malnutrition,
- rekurrente oder extensive Nephrolithiasis,
- immunologische oder hereditäre Nierenerkrankung.

Zudem wird eine zeitnahe Überweisung bei Patienten mit progressiver CKD empfohlen, um eine Nierenersatztherapie zu planen.

4. Kardiovaskuläre Risikoreduktion bei CKD

Lebensstilmodifikation

Einige der Faktoren, die das Fortschreiten der CKD bedingen, sind durch eine Veränderung des Lebensstils modifizierbar. Hierzu zählen insbesondere Adipositas, Rauchen und arterielle Hypertonie.

Patienten mit CKD haben eine selbst berichtete reduzierte körperliche Fitness, die mit einer erhöhten Mortalität und einer schlechteren Lebensqualität einhergeht. Körperliche Aktivität kann das kardiovaskuläre Risiko durch seine positiven Effekte auf den Blutdruck, die Insulinresistenz und glykämische Kontrolle verbessern [18]. Zusätzlich konnten Studien bei Patienten mit dialysepflichtigem Nieren-

versagen zeigen, dass körperliche Aktivität die arterielle Steifigkeit, den Blutdruck, die kardiorespiratorische Funktion und die Lebensqualität verbessern kann [33].

Observationsstudien legen nahe, dass Adipositas ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer CKD ist. Die Evidenzlage in populationsbasierten Studien ist jedoch uneinheitlich; einige Studien konnten keine Verbindung zwischen Adipositas und einer verringerten eGFR zeigen, während andere eine unabhängige Assoziation nachwiesen. Jedoch konnten systematische Übersichtsartikel und Metaanalysen bei Patienten mit CKD zeigen, dass Gewichtsverlust mit einer verminderten Proteinurie, einem geringeren systolischen Blutdruck und einer geringeren Progression der CKD assoziiert ist [5, 82].

Fazit für die Praxis

Patienten mit CKD sollten, wenn möglich, körperlich aktiv sein und ein Aktivitätsniveau von mindestens 30 min 5-mal pro Woche anstreben. Zudem werden ein gesundes Körpergewicht mit einem Body Mass Index von $20\text{--}25 \text{ kg/m}^2$ sowie der komplette Verzicht auf Nikotin empfohlen.

Blutdruckeinstellung

Die arterielle Hypertonie stellt einen entscheidenden Risikofaktor für CVD und CKD dar, wobei die Blutdrucksenkung bei Patienten mit und ohne CKD effektiv zur Reduzierung von kardiovaskulären Ereignissen beiträgt.

Blutdruckzielwerte

Eine Metaanalyse von 18 randomisierten kontrollierten Studien mit 15.924 Teilnehmern mit CKD ergab, dass eine intensivere Senkung des Blutdrucks (von 148 auf 132 mm Hg) im Vergleich zu einer weniger intensiven Senkung (von 148 auf 140 mm Hg) zu einer signifikanten Verringerung der Gesamtmortalität um 14 % führte (OR: 0,86; 95 %-KI: 0,76–0,97; $p=0,01$). Dieser Effekt war bei Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der chronischen Nierenerkrankung vergleichbar [70]. Die Blutdruckziele unterscheiden sich daher nicht bei Patienten mit und ohne CKD, mit einem Zielwert $< 140/90 \text{ mm Hg}$ und bei guter Toleranz auf $< 130/80 \text{ mm Hg}$ [76, 115]. Es herrscht

jedoch weiterhin Uneinigkeit darüber, ob der systolische Blutdruck auf Werte < 120 mm Hg gesenkt werden sollte. Diese Diskussion wurde durch die SPRINT-Studie angestoßen, die Patienten ohne Diabetes ($n=9361$) mit einem systolischen Blutdruck > 130 mm Hg randomisierte, um entweder Werte < 120 mm Hg oder < 140 mm Hg anzustreben. Eine intensivere Blutdrucksenkung führte zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (HR: 0,75; 95 %-KI: 0,64–0,89; $p < 0,001$) und der Gesamtmortalität (HR: 0,73; 95 %-KI: 0,60–0,90; $p = 0,003$), und dieser Effekt war bei Patienten mit und ohne CKD vergleichbar. Dies legt nahe, dass diese Strategie breite Anwendung finden kann [27]. Die Interpretation der Studienergebnisse bleibt jedoch komplex. Nur wenige Patienten in SPRINT wiesen eine Proteinurie auf, und die SPRINT-Studie verwendete eine spezifische Methode mit unbeaufsichtigten Blutdruckmessungen, die nicht mit der üblichen Blutdruckmessung in der klinischen Praxis übereinstimmt [65].

Diese Unsicherheit hat zu unterschiedlichen Blutdruckempfehlungen von verschiedenen medizinischen Fachgesellschaften geführt. Die KDIGO-Leitlinien von 2021 übernahmen die Ergebnisse der SPRINT-Studie und empfehlen, den systolischen Blutdruck bei CKD-Patienten ohne Diabetes auf < 120 mm Hg (mit unbeaufsichtigter automatisierter Blutdruckmessung, nicht Praxisblutdruckmessung!) zu senken [26]. Die 2024 ESC-Leitlinie empfiehlt bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer CKD und einer $eGFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ einen systolischen Zielblutdruck von 120–129 mm Hg, sofern dieser toleriert wird; für Patienten mit einer niedrigeren $eGFR$ oder für nierentransplantierte Patienten werden individualisierte Blutdruckziele empfohlen [76]. Die KDIGO empfiehlt für nierentransplantierte Patienten einen Zielblutdruck von < 130/80 mm Hg.

Fazit für die Praxis

Bei den meisten Patienten mit CKD sollte der systolische Blutdruck auf Werte von 120–129 mm Hg gesenkt werden [76].

Wahl der antihypertensiven Medikation

Bezüglich der Prognoseverbesserung durch antihypertensive Medikamente existieren die besten Daten für ACE-Hemmer. In einer Netzwerk-Metaanalyse von 44 randomisierten Studien mit 42.319 CKD-Patienten reduzierten ACE-Hemmer renale Ereignisse um 46 % (OR: 0,54; 95 %-KI: 0,41–0,73), kardiovaskuläre Ereignisse um 27 % (OR: 0,73; 95 %-KI: 0,64–0,84), kardiovaskulären Tod um 27 % (OR: 0,73; 95 %-KI: 0,63–0,86) und Gesamtmortalität um 23 % (OR: 0,77; 95 %-KI: 0,66–0,91) im Vergleich zu Placebo [119]. Dieser Effekt ist bei Patienten mit Albuminurie deutlich klarer als bei Patienten ohne Albuminurie. Der STOP ACEi Trial randomisierte 411 Patienten mit fortgeschrittener CKD ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) entweder zur Beendigung oder Fortsetzung der RAS-Inhibition. Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren wurde kein Unterschied in der Nierenfunktion zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt, während das Endstadium der Nierenerkrankung numerisch häufiger in der Absetzungsgruppe auftrat (62 % vs. 56 %; „hazard ratio“ [HR]: 1,28; 95 %-KI: 0,99–1,65). Es wurden keine statistischen Unterschiede in den unerwünschten Ereignissen zwischen beiden Gruppen gefunden, obwohl unerwünschte Ereignisse numerisch häufiger in der Absetzungsgruppe auftraten (kardiovaskuläre Ereignisse: 108 vs. 88 und Todesfälle: 20 vs. 22). Diese Ergebnisse unterstützen die Fortsetzung der RAS-Inhibition bei fortgeschrittener Nierenerkrankung [19]. Die Erreichung der Blutdruck-Zielwerte erfordert bei den meisten Patienten den Einsatz einer frühen Kombinationstherapie. Zusätzlich zur RAS-Blockade können Calciumantagonisten und Thiazide bzw. Thiazid-ähnliche Diuretika eingesetzt werden. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass Thiazid-ähnliche Diuretika auch bei einer $eGFR < 30 \text{ ml/min/m}^2$ noch antihypertensiv wirksam sind [2]. Die Elektrolyte (insbesondere Natrium und Kalium) sollten hierunter regelmäßig kontrolliert werden. Ab CKD-Stadium 3 und/oder zunehmenden Ödemen sollten Thiazide nicht alleine, sondern bevorzugt mit Schleifendiuretika kombiniert werden

(sequenzielle Nephronblockade). Nach KDIGO soll die Natriumzufuhr bei CKD-Patienten < 2 g Natrium bzw. < 5 g NaCl pro Tag betragen. Nach erfolgreicher Nierentransplantation werden als First-line-Antihypertensiva Dihydropyridin-Calciumantagonisten (z. B. Amlodipin, Felodipin) und RAS-Inhibitoren, insbesondere AT₁-Rezeptorblocker, bevorzugt [26]. Vor dem Einsatz Letzterer sollte aber dopplersonographisch die Perfusion der Transplantat-(Haupt-)Arterie überprüft bzw. Stenosen sollten ausgeschlossen werden.

Fazit für die Praxis

Patienten mit CKD sollten insbesondere bei Vorliegen einer Albuminurie eine RAS-Inhibition mit ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptorblockern erhalten [76].

Blutzuckereinstellung

Diabetes mellitus ist ein wichtiger Risikofaktor sowohl für CVD als auch für CKD. Eine strenge glykämische Kontrolle hat sich – unabhängig von den verwendeten blutzuckersenkenden Medikamenten – als wirksam erwiesen, um mikrovaskuläre Komplikationen wie diabetische Nephropathie oder Retinopathie bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes zu reduzieren [56, 120]. Personalisierte HbA_{1c}-Ziele zwischen 6,5 und 7,5 % (48–58 mmol/mol) werden für Menschen mit Diabetes und CKD empfohlen; grundsätzlich sollte der bestmögliche HbA_{1c}-Wert – auch < 7,0 % (< 53 mmol/mol) – erzielt werden, sofern dieses Ziel nicht durch Inkaufnahme von Hypoglykämien erfolgt. Für Insuline und Metformin gilt, dass die Dosis mit abnehmender $eGFR$ reduziert werden sollte. Für Patienten mit Typ-2-Diabetes und CKD geben die 2023 ESC-Leitlinien zum Management kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes auf dem Boden großer Studien mit SGLT2-Inhibitoren und verschiedener Metaanalysen eine Klasse-IA-Empfehlung für diese Substanzen zur Reduktion kardiovaskulärer und renaler Endpunkte [72]. In der nach Erscheinen der Leitlinie veröffentlichten Flow-Studie reduzierte der GLP-1-Rezeptor-Agonist Semaglutid das Risiko für klinisch bedeutsame renale Endpunkte sowie den kardiovaskulären Tod und die Gesamtmor-

talität in der Hochrisikopopulation von Patienten mit Typ-2-Diabetes und CKD (s. unten) [90].

Fazit für die Praxis

Personalisierte HbA_{1c}-Ziele zwischen 6,5 und 7,5 % (48–58 mmol/ml) werden empfohlen; ein Zielwert von < 7,0 % (< 53 mmol/ml) kann unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils und insbesondere des Hypoglykämierisikos angestrebt werden.

Ein SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin oder Dapagliflozin) wird bei Patienten mit T2DM und CKD mit Albuminurie und einer eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² empfohlen, um das Risiko kardiovaskulärer und renaler Ereignisse zu reduzieren. (ESC 2023 Guidelines on the management of CVD in diabetes; Klasse-IA-Empfehlung) [72].

Lipidsenkende Therapie

Eine Statintherapie reduziert bei Patienten mit CKD das Risiko schwerwiegender atherosklerotischer Ereignisse (d.h. koronarer Tod, nichttödlicher Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall und koronare Revaskularisierung), hat aber keinen wesentlichen Effekt auf die Progression der CKD [7, 12, 22, 62]. Klinische Studien mit Statinen sowie Metaanalysen konnten zeigen, dass es mit abnehmender eGFR zu einer geringeren relativen Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse pro mmol/l Senkung des LDL-C kommt [52]. Diese Abnahme der Risikoreduktion bei abnehmender eGFR legt nahe, dass eine intensivere LDL-C-Senkung erforderlich ist, um den angestrebten Benefit der Statintherapie zu erreichen [52]. Das Ziel bei Patienten mit CKD und Diabetes sollte sein, die größtmögliche absolute Senkung des LDL-C sicher zu erreichen [52, 69].

Vier große Studien mit Patienten mit unterschiedlichem CKD-Schweregrad konnten die Sicherheit der intensiven Senkung des LDL-C mit Statinen allein (Atorvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin) oder in Kombination mit einer moderaten Dosis Simvastatin und Ezetimib bestätigen [12, 39, 55, 95, 113]. Im Gegensatz dazu konnten weder die „Deutsche Diabetes Dialyse Studie“ (4D) [113] noch die „A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in

Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events“ (AURORA) eine signifikante Reduktion von 3P-MACE (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall) durch Atorvastatin bzw. Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo bei Hämodialyse zeigen [39]. Obwohl es keine groß angelegte Studie zu einem PCSK9-Inhibitor bei Patienten mit CKD gibt, konnten Subgruppenanalysen aus der FOURIER-Studie mit dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab zeigen, dass die LDL-C-senkende Wirkung bei Patienten mit CKD-Stadium 3 erhalten bleibt und kardiovaskuläre Vorteile unabhängig von der Ausgangs-eGFR vorliegen [23].

In der klinischen Praxis empfiehlt die KDIGO, dass alle Patienten mit CKD über 50 Jahren und einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m², die keine chronische Dialyse erhalten (d.h. CKD-Stadien 3a–5 ND), unabhängig von den Ausgangswerten des LDL-C, mit Statinen oder einer Kombination aus Statinen und Ezetimib behandelt werden sollten [105]. Die ESC-Leitlinien empfehlen LDL-C-Ziele von < 70 mg/dl (ApoB < 80 mg/dl; Non-HDL-C < 100 mg/dl) für CKD-Stadium 3 und LDL-C < 55 mg/dl (ApoB < 65 mg/dl; Non-HDL-C < 85 mg/dl) für CKD-Stadien 4/5 ND in Kombination mit einer mindestens 50 %igen Reduktion des Ausgangs-LDL-C-Wertes [69]. Auch Nierentransplantatempfänger sollten eine Statintherapie erhalten (Interaktion mit z.B. Calcineurininhibitoren beachten, z.B. Rosuvastatin mit Tacrolimus möglich, Fluvastatin mit Ciclosporin möglich), obwohl dies nur durch begrenzte Studienergebnisse unterstützt wird [105]. Die Einleitung einer Statintherapie wird bei Patienten, die Dialyse benötigen, nicht empfohlen, sollte jedoch fortgesetzt werden, wenn sie zuvor verschrieben wurde [69].

Fazit für die Praxis

Eine intensive Senkung des LDL-C mit Statinen oder einer Kombination aus Statinen und Ezetimib wird empfohlen. Eine Senkung des LDL-C- < 70 mg/dl (ApoB < 80 mg/dl; Non-HDL-C < 100 mg/dl) bei CKD-Stadium 3 und LDL-C < 55 mg/dl (ApoB < 65 mg/dl; Non-HDL-C < 85 mg/dl) bei CKD-Stadien 4/5 in Kombination mit einer mindestens 50 %igen Reduktion des Ausgangs-LDL-C-Wertes wird empfohlen [111].

Antithrombozytäre Therapie/ Antikoagulation

Eine niedrig dosierte ASS-Therapie (75–100 mg) ist bei Patienten mit CKD und ASCVD angezeigt [10]. Bei Patienten mit CKD ohne ASCVD konnte in verschiedenen Metaanalysen kein Vorteil einer ASS-Therapie in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse gezeigt werden bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Blutungsrisiko. Die aktuell laufende ATTACK-Studie (Aspirin to target arterial events in chronic kidney disease) (ATTACK; NCT03796156) untersucht den Effekt von ASS 75 mg/Tag auf kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit CKD ohne vorbestehende CVD [42].

Fazit für die Praxis

Eine niedrig dosierte ASS-Therapie (75–100 mg täglich) wird bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom unabhängig vom Vorliegen einer CKD empfohlen [112].

Kardiovaskuläre Risikoreduktion durch SGLT2-Inhibitoren

Drei große kardiovaskuläre Outcome-Studien untersuchten die Wirkung von SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit CKD mit und ohne Diabetes. CREDENCE [89] schloss Patienten mit CKD und Typ-2-Diabetes ein, während in DAPA-CKD [51] und EMPA-KIDNEY [53] auch Patienten ohne Diabetes eingeschlossen wurden. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse zeigte, dass die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit CKD (mittlere eGFR 40–45 ml/min/1,73 m²) sowohl das Risiko des Fortschreitens der Nierenerkrankung als auch das Risiko von kardiovaskulärem Tod oder Herzinsuffizienzhospitalisierung signifikant reduziert, wobei vergleichbare Effekte auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung bei Patienten mit oder ohne Diabetes beobachtet wurden [8]. Patienten mit CKD haben ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse untersuchte in 6 Studien (EMPAREG-Outcome, CANVAS-Program, DECLARE-TIMI 58, VERTIS-CV, CREDENCE und DAPA-CKD) insgesamt 49.875 Teilnehmer mit DM und CKD unter Verwendung von 4 verschiedenen SGLT2-Inhibitoren. Die Anwendung von SGLT-

2-Inhibitoren reduzierte das Risiko für schwerwiegende Hyperkaliämie, definiert als ein Kaliumwert von $\geq 6,0$ mmol/l, um 16 % [83].

Fazit für die Praxis

Patienten mit CKD und Albuminurie profitieren von einer SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin, Dapagliflozin)-Therapie zur Reduktion kardiovaskulärer und renaler Endpunkte.

Kardiovaskuläre Risikoreduktion durch MRAs (Finerenon) bei Patienten mit CKD und Typ-2-Diabetes

Zwei dedizierte Studien (FIGARO-DKD [91] und FIDELIO-DKD [13]) untersuchten die Wirkung des nichtsteroidalen Mineralokortikoidrezeptorantagonisten Finerenon bei Patienten mit Diabetes und CKD. Beide Studien zeigten, dass Finerenon im Vergleich zu Placebo das Progressionsrisiko sowie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduzierte. Eine vordefinierte Analyse mit Daten beider Studien (FIDELITY) ergab bei 13.171 Patienten, dass Finerenon in Kombination mit einer optimierten RAS-Blockade das Risiko des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall oder Krankenhausaufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz) signifikant um 14 % reduzierte [1]. Der Effekt wurde hauptsächlich durch eine Reduktion der Krankenhausaufnahmen aufgrund von Herzinsuffizienz getrieben, obwohl Patienten mit einer HFrEF in diesen Studien ausgeschlossen waren. Der Effekt von Finerenon auf herzinsuffizienzbezogene Ergebnisse wurde nicht durch die Ausgangswerte der eGFR und/oder UACR oder das Vorhandensein oder Fehlen von Herzinsuffizienz zu Beginn der Studie modifiziert [40]. Darüber hinaus reduzierte Finerenon signifikant das Risiko des kombinierten Nierenergebnisses (Nierenversagen, anhaltender GFR-Abfall ≥ 57 % oder Nierenversagen) um 27 %. Interessanterweise wurden in diesen Studien auch einige Patienten mit SGLT2-Inhibitoren behandelt, und vordefinierte Subgruppenanalysen deuten darauf hin, dass der Effekt von Finerenon unabhängig von einer gleichzeitigen Behandlung mit einem SGLT2-In-

hibitor ist. Basierend auf diesen Daten, geben die 2023 ESC-Leitlinien zum Management kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes für Patienten mit Typ-2-Diabetes und CKD eine Klasse-IA-Empfehlung für Finerenon zur Reduktion kardiovaskulärer und renaler Endpunkte. Die KDIGO gibt auf dem Boden der gleichen Daten eine 2A-Empfehlung.

Fazit für die Praxis

Finerenon wird zusätzlich zu ACE-Hemmer oder ARB bei Patienten mit T2DM und einer eGFR > 60 ml/min/1,73 m² mit einer UACR von ≥ 300 mg/g oder einer eGFR 25–60 ml/min/1,73 m² und UACR ≥ 30 mg/g empfohlen, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und die Progression des Nierenversagens zu reduzieren [72].

Kardiovaskuläre Risikoreduktion durch GLP-1-RA bei Patienten mit CKD und Typ-2-Diabetes

Bei Patienten mit Diabetes mellitus werden Glucagon-like peptide-1-Rezeptor-Agonisten (GLP1-RA) zur Therapie eingesetzt. Bei diesen kommt es neben der Glukosesenkung ebenfalls substanzabhängig zu einem Gewichtsverlust (Liraglutid –2,3 kg, Dulaglutid –1,5 kg, Semaglutid –4 kg [in der Diabetes-Dosierung]). Eine Metaanalyse aus 8 randomisierten klinischen Studien konnte zeigen, dass die Gabe eines GLP1-RA bei Patienten mit T2DM einen kombinierten renalen Endpunkt signifikant um 17 % reduzierte. Dies war maßgeblich durch eine Reduktion der Albuminurie (HR = 0,74, 0,67–0,82, $p < 0,001$) getrieben [44].

Vor diesem Hintergrund sind die Daten der FLOW-Studie bedeutsam. Diese hat bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und CKD mit einer eGFR von ≥ 50 – ≤ 75 ml/min/1,73 m² und einer UACR > 300 – < 5000 mg/g oder einer eGFR von ≥ 25 – < 50 ml/min/1,73 m² und einer UACR > 100 – < 5000 mg/g den Effekt von Semaglutid vs. Placebo auf einen primären Nierenendpunkt untersucht. Im medianen Follow-up von 3,4 Jahren führte Semaglutid zu einer 24 %igen relativen Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo für den primären kombinierten Endpunkt aus Nierenversagen (Dialyse, Transplantation oder eGFR < 15 ml/min/1,73 m²),

einer mindestens 50 %igen Reduktion der eGFR oder Tod durch renale oder kardiovaskuläre Ursache (Hazard-Ratio [HR]: 0,76; 95 %-KI: 0,66–0,88; $p = 0,0003$). Im hierarchischen Testing für prädefinierte sekundäre Endpunkte zeigte sich darüber hinaus ein signifikanter Effekt auf den kardiovaskulären Tod (HR: 0,71; 95 %-KI: 0,56–0,89), für 3-Punkt-MACE (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Infarkt, nichttödlicher Schlaganfall; HR: 0,82; 95 %-KI: 0,68–0,98; $p = 0,029$) und für die Gesamtmortalität (HR: 0,80; 95 %-KI: 0,67–0,95; $p = 0,01$) [90].

Fazit für die Praxis

Patienten mit Typ-2-Diabetes und CKD (mit Albuminurie) profitieren von einer Semaglutid-Therapie zur Reduktion kardiovaskulärer und renaler Endpunkte.

5. Herzinsuffizienz bei CKD

Patienten mit CKD weisen eine erhöhte Inzidenz einer Herzinsuffizienz (HF) auf. Das Risiko steigt bei einer eGFR < 90 ml/min/1,73 m² und wird durch das Vorliegen von Albuminurie aggraviert [57]. Sobald bei Patienten mit CKD eine Herzinsuffizienz vorliegt, führt dies zu einer erheblichen Beeinträchtigung ihrer Prognose; so beträgt z. B. die mittlere Überlebensdauer eines HF-Patienten mit CKD-Stadium 4/5 etwa 10 Monate [57].

Gemäß der aktuellen Definition der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie kann die Herzinsuffizienz in 3 Gruppen eingeteilt werden (s. ■ Tab. 1; [74]):

Die Diagnostik der Herzinsuffizienz bei Patienten mit CKD unterscheidet sich nicht von Patienten ohne CKD. Zu beachten ist, dass die Serumspiegel von natriuretischen Peptiden bei CKD auch ohne Vorliegen einer Herzinsuffizienz erhöht sein können.

Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) bei chronischer Nierenkrankheit (CKD)

Bezüglich der Therapieempfehlungen bei HFrEF muss betont werden, dass Patienten mit CKD 4 und 5 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) in vielen Herzinsuffizienzstudien ausgeschlossen waren. Daher

Tab. 1 Definition der Herzinsuffizienz				
Herzinsuffizienztyp		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterien	1	Symptome ± Untersuchungsbefund ^a	Symptome ± Untersuchungsbefund ^a	Symptome ± Untersuchungsbefund ^a
	2	LVEF ≤ 40 %	LVEF 41–49 % ^b	LVEF ≥ 50 %
	3	/	/	Objektive Hinweise auf strukturelle und/oder funktionelle Herzanomalien, die auf eine diastolische Dysfunktion/erhöhte LV-Füllungsdrücke hindeuten, einschließlich erhöhter natriuretischer Peptide ^c
^a In Frühstadien der HF (insbesondere bei HFpEF) und bei optimal behandelten Patienten können die Untersuchungsbefunde fehlen ^b Das Vorliegen anderer Untersuchungsbefunde einer strukturellen Herzerkrankung (z.B. Vergrößerung des linken Vorhofs, LV-Hypertrophie oder echokardiographischer Nachweis einer gestörten LV-Füllung) macht die Diagnose einer HFmrEF wahrscheinlicher ^c Für die Diagnose von HFpEF gilt: Je mehr Anomalien vorhanden sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit von HFpEF				

müssen die Empfehlungen für Patienten mit CKD weitestgehend aus den Studien mit Patienten ohne fortgeschrittene CKD abgeleitet werden.

Die 4 Prognose-verbessernden Medikamente (ACEi/ARNI, Betablocker, MRA, SGLT2-Inhibitoren) als Klasse-1-Empfehlung sollten nicht mehr sequenziell, sondern idealerweise zeitgleich/zeitnah begonnen und unter Kontrolle der Retentionswerte, des Kaliumwertes und des Blutdrucks in rascher Folge auftritiert werden (binnen 6 Wochen). Der Nutzen einer raschen Therapieimplementierung konnte in der STRONG-HF-Studie belegt werden [79]. Allerdings war dies mit einer erhöhten Rate an Hypotonie (5 % vs. <1 %), Hyperkaliämie (3 % vs. 0) und Nierenfunktionsverschlechterung (3 % vs. <1 %) assoziiert.

ACE-Hemmer/„Angiotensin receptor neprilysin inhibitor“ (ARNI)

Es liegen guten Daten für die Effektivität von ACE-Hemmern bei Patienten mit CKD-Stadien 1–3 und HFrEF vor. Für CKD 4 sind die Daten aufgrund der kleinen Population in den Studien gering, ein eindeutiger Nutzen konnte zwar nicht belegt werden, allerdings scheint die Therapie auch nicht nachteilig zu sein. CKD-5-Patienten waren aus den randomisierten HFrEF-Studien ausgeschlossen. Im schwedischen Register für Herzinsuffizienz wurden in einer Studie insgesamt 2410 Patienten mit HFrEF und CKD (Serumkreatinin 2,5 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) mit oder ohne RAS-

Inhibitor untersucht [35]. Mittels Propensity-Score-Matching wurden 602 Patienten mit und ohne Angiotensin-1-Rezeptorblocker (ARB)/ACE-Hemmer analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass bei den Patienten mit RAS-Inhibition die Gesamtmortalität nach einem Jahr signifikant niedriger war im Vergleich zu den Patienten ohne RAS-Inhibition (HR: 0,76, 95 %-KI: 0,67–0,86) [35]. Zudem konnte in einer aktuellen japanischen Registerstudie ($n = 6965$, eGFR 10–60 ml/min/1,73 m²) gezeigt werden, dass das dauerhafte Absetzen eines ACE-I oder ARB wegen z.B. Nebenwirkungen im Verlauf mit einem erhöhten renalen Risiko und einer höheren Mortalität assoziiert war [50].

Der ARNI Sacubitril/Valsartan zeigte in einer großen Endpunktstudie bei HFrEF-Patienten eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod und Krankenhauseinweisung aufgrund von HF im Vergleich zum ACE-Hemmer Enalapril. Dieser Vorteil wurde auch bei Patienten mit einer eGFR von 30–60 ml/min/1,73 m² festgestellt [77]. Daher sind ARNIs bei Patienten mit HF und CKD-Stadien 1–3 wirksam; es liegen jedoch keine soliden Daten für Patienten mit CKD-Stadien 4/5 vor. Mittlerweile existieren einige kleinere Beobachtungs- oder pharmakologische Studien zu ARNI bei CKD 5 [60, 84, 99]. Auch wenn noch keine sichere Evidenz für den Einsatz von ARNI bei CKD 4 und 5 vorliegt und daher der routinemäßige Einsatz noch nicht empfohlen werden kann, können ARNI

unter Berücksichtigung einer potenziellen Hypotonie und der Retentionswerte in reduzierter Dosis in individuellen Fällen eingesetzt werden. Bei akuter Nierenschädigung sollten ARNI allerdings nicht zur Anwendung kommen.

Aufgrund der Akkumulation des aktiven Metaboliten Sacubitrilat und der bei CKD 4/5 bereits sehr hohen Plasmaspiegel natriuretischer Peptide, die durch Sacubitril(at) weiter erhöht werden, und des hohen Risikos von Hypotonien und konsekutiver akuter Nierenschädigung erscheint der routinemäßige Einsatz von Sacubitril bei CKD 4/5 dennoch nicht indiziert.

Betablocker

Die Anwendung von Betablockern führt bei Patienten mit HFrEF im Sinusrhythmus und einer bestehenden Therapie mit ACE-Hemmern und Diuretika zu einer Verringerung der Sterblichkeit und Morbidität bis einschließlich CKD-Stadium 3. Für CKD 4 und 5 liegt zwar keine eindeutige Evidenz für den Nutzen einer Betablockertherapie bei HFrEF vor, aber eine Metaanalyse von 6 Studien, die den Effekt der Betablockertherapie bei Herzinsuffizienz und fortgeschrittenen CKD-Stadien 3–5 untersuchten, zeigte positive Ergebnisse für Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz [11]. Zudem war in einer großen retrospektiven Analyse aus Kanada bei Patienten mit Herzinsuffizienz und CKD (auch CKD 4, wohingegen CKD 5 und Nierentransplantation ausgeschlossen waren) die Therapie mit Betablockern (insbesondere Bisoprolol, Carvedilol und Metoprolol-Succinat) mit einer reduzierten Mortalität assoziiert [80].

Mineralokortikoidrezeptor-antagonisten (MRAs)

In der RALES-Studie zeigte Spironolacton eine vergleichbare Risikoreduktion für die Gesamtmortalität und den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienzhospitalisierung bei Patienten mit eingeschränkter im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Allerdings fand sich bei Patienten mit CKD ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie und eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Dennoch blieb der deutliche Gesamtnutzen der Spironolacton-Therapie bestehen [109]. Eine ähnliche

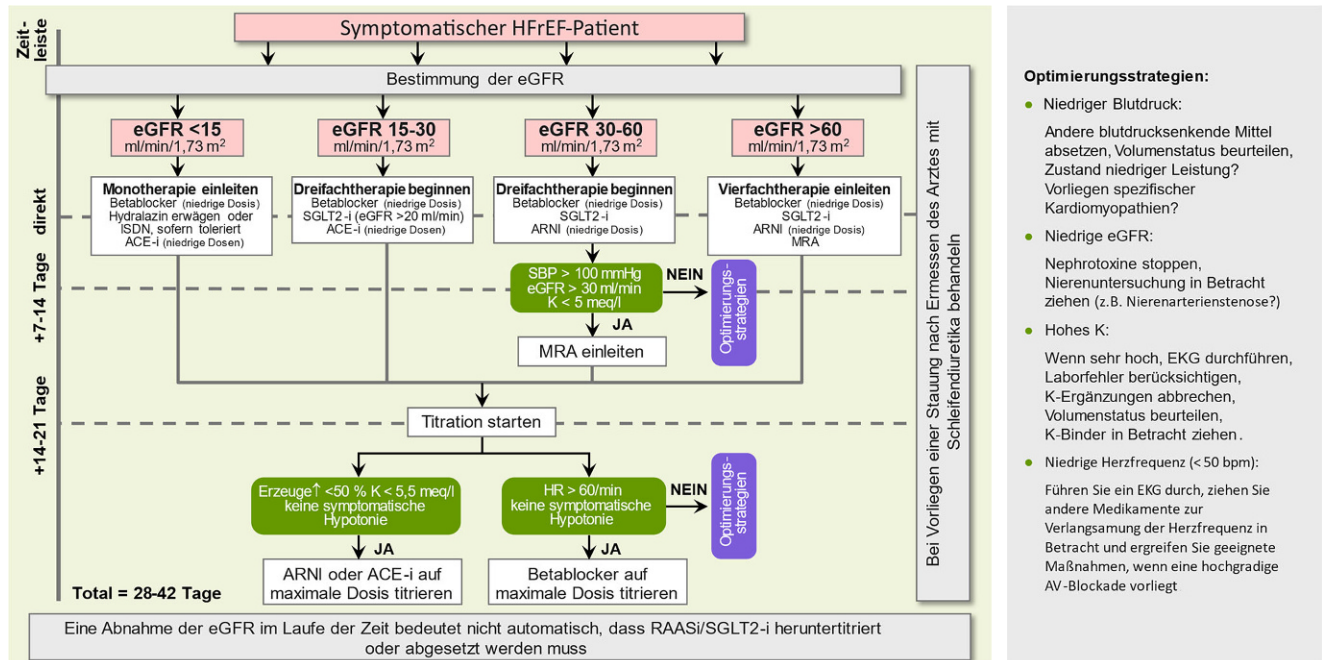


Abb. 3 ▲ Ansatz zur Einleitung und Auftitrierung einer mehrstufigen leitlinienorientierten medizinischen Therapie (GDMT) bei CKD. (Nach [81])

Wirksamkeit zeigte sich in einer nachträglichen Analyse der EMPHASIS-HF-Studie bei Patienten mit einer eGFR von 30–60 ml/min/1,73 m² für Eplerenon bei der Reduzierung von kardiovaskulärem Tod oder Herzinsuffizienzhospitalisierung, unabhängig von der Nierenfunktion. Bei mit Eplerenon behandelten Patienten bestand jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie über 5,5 mmol/l, jedoch nicht über 6,0 mmol/l [38]. Aufgrund dieser Daten ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels bei Patienten mit CKD erforderlich.

Es gibt keine Daten aus großen klinischen Studien zu Patienten mit CKD-Stadium 4/5, und diese MRAs sind offiziell bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kontraindiziert. Die ACHIEVE-Studie untersucht aktuell die Wirkung von Spironolacton auf kardiovaskuläre Sterblichkeit und Herzinsuffizienz bei Dialysepatienten (NCT03020303).

SGLT2-Inhibitoren

Zwei große kardiovaskuläre Endpunktstudien an Patienten mit HFrEF mit oder ohne Diabetes konnten zeigen, dass Dapagliflozin [78] oder Empagliflozin [86] im Vergleich zu Placebo den kombinierten

Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Herzinsuffizienzhospitalisierung signifikant reduziert. Darüber hinaus fand sich, dass diese SGLT2-Inhibitoren Nierenendpunkte und eine Verschlechterung der Nephropathie verringern. Da in diesen Studien Patienten mit einer eGFR von bis zu 30 ml/min/1,73 m² (DAPA-HF) oder 20 ml/min/1,73 m² (EMPEROR-Reduced) eingeschlossen waren, scheinen diese Wirkstoffe bei HFrEF-Patienten mit CKD 3 und 4 wirksam zu sein.

Diuretika

Parallel zu den oben genannten Therapien ist bei Patienten mit Stauungssymptomen und NYHA-Stadium II sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III und IV eine Behandlung mit Diuretika angezeigt. Zum Einsatz kommen Schleifen-diuretika oder Thiazide und bei Patienten in den CKD-Stadien 4/5 entweder nur Schleifendiuretika oder Thiazide in Kombination mit Schleifendiuretika (sequenzielle Nephronblockade). Diuretika sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz und CKD wirksam, aber es liegen jedoch keine spezifischen Endpunktdaten für Patienten mit CKD vor.

Fazit für die Praxis

In der Therapie der HFrEF besteht bei Patienten mit CKD 1–3 gute Evidenz für den Einsatz von ACE-Hemmer/ARNIs, MRAs, Betablockern und SGLT2-Inhibitoren. Bei Patienten mit CKD-Stadien 4/5 liegt außer für SGLT2-Inhibitoren gar keine oder nur begrenzte Evidenz vor. Die Therapie dieser Patienten mit HFrEF und fortgeschrittener CKD sollte idealerweise interdisziplinär zwischen Kardiologen und Nephrologen abgestimmt werden.

Das oben angegebene Schema veranschaulicht einen Ansatz zur Einleitung und Titrierung einer mehrstufigen leitlinienorientierten medizinischen Therapie (GDMT) bei CKD (Abb. 3).

Behandlung der Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter oder erhaltener Ejektionsfraktion (HFmrEF; HFpEF)

Die beiden kardiovaskulären Endpunktstudien mit den SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin oder Dapagliflozin, EMPEROR-preserved [6] und DELIVER [101], konnten überzeugend zeigen, dass die Behandlung mit diesen SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion über 40% im Vergleich zu Placebo den kombinierten Endpunkt aus Herzinsuffizienzhos-

pitalisierung oder kardiovaskulärem Tod reduziert. Bei vordefinierten Subgruppenanalysen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/m}^2$ und einer $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/m}^2$ festgestellt, was darauf hindeutet, dass Patienten mit HFmrEF/HFpEF und CKD von der Behandlung mit einem dieser SGLT-2-Inhibitoren profitieren.

In der FINEARTS-HF-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon bei Patienten mit Herzinsuffizienz und $LVEF \geq 40\%$ untersucht. Patienten mit einer $eGFR < 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einem Kaliumwert $> 5,0 \text{ mmol/l}$ waren ausgeschlossen. Über einen medianen Zeitraum von 32 Monaten reduzierte Finerenon signifikant den kombinierten primären Endpunkt aus Gesamtzahl (erste und wiederholte) von Verschlechterungen der Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Todesfällen mit 1083 Ereignissen in der Finerenon-Gruppe und 1283 Ereignissen in der Placebogruppe (Rate Ratio: 0,84; 95 %-KI: 0,74–0,95; $p = 0,007$). Eine signifikante Reduktion der Gesamtzahl von Verschlechterungen der Herzinsuffizienz wurde bei Finerenon im Vergleich zu Placebo beobachtet (Rate Ratio: 0,82; 95 %-KI: 0,71–0,94; $p = 0,006$), jedoch war die Reduktion der kardiovaskulären Todesfälle nicht signifikant. Es gab keinen Unterschied zwischen den Finerenon- und Placebogruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität oder einem zusammengesetzten Nierenendpunkt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren in beiden Gruppen vergleichbar (Finerenon: 38,7 %; Placebo: 40,5 %). Finerenon erhöhte das Risiko für Hyperkaliämien (9,7 % vs. 4,2 %), senkte jedoch das Risiko für Hypokaliämie (4,4 % vs. 9,7 %); 48 % der Patienten in dieser Studie hatten eine $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für den primären Endpunkt in den Subgruppen mit und ohne CKD [102].

Fazit für die Praxis

Patienten mit HFmrEF/HFpEF (mit und ohne CKD) sollten einen SGLT2-Inhibitor (Dapagliflozin, Empagliflozin) zur Reduktion des kardiovaskulären Todes oder der Herzinsuffizienzhospitalisierung erhalten [75]. Patienten mit HFmrEF/HFpEF (mit und ohne CKD) profitieren von einer Finerenon-Therapie zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos.

Dialyse Zugang bei Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und fortgeschrittenem CKD-Stadium 4–5 stellt sich die Frage, welcher Dialysezugang geplant werden sollte. Die Anlage einer arteriovenösen Fistel geht mit einem plötzlich erhöhten Bedarf an Herzleistung einher, die dem Shuntvolumen der Fistel entspricht. Negative Effekte der erhöhten Herzleistung umfassen eine High-output-Herzinsuffizienz und pulmonale Hypertonie. So ist eine Shuntvolumen von $> 2,0 \text{ l/min}$ mit Zeichen der Herzinsuffizienz prädiktiv für das Vorliegen einer High-output-Herzinsuffizienz. Des Weiteren kann es zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz sowie zur Minderperfusion von Organen kommen. Das Risiko einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz ist insbesondere während der „Ausreifung“ des Shunts am höchsten, während dessen es zu einem deutlichen Anstieg des Shuntvolumens kommt.

Vor dem Hintergrund der Volumenbelastung und des damit erforderlichen erhöhten Herzzeitvolumens ist die Wahl des Dialyseverfahrens und des -zugangs bei Patienten mit Herzinsuffizienz von besonderer Bedeutung. Patienten mit einer Ejektionsfraktion $< 30\%$ oder NYHA-Klasse IV sind idealerweise Kandidaten für eine Peritonealdialyse oder einen getunnelten Katheter [47]. Wenig symptomatische Patienten (NYHA-Klasse I–II) können eine distale AV-Fistel erhalten. Wichtig ist, diese kontralateral von potenziell bestehenden A.-mammaria-Bypässen zu planen, um ein Steel-Phänomen zu vermeiden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und NYHA-Klasse III, die keine Peritonealdialyse erhalten können, sollte der Dialysezugang individualisiert vor dem Hintergrund der systolischen und diastolischen Funktion geplant werden [71].

6. Ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod bei CKD (einschließlich Prävention des SCD)

Ein Großteil der kardiovaskulären Todesfälle in fortgeschrittenen CKD-Stadien sind auf plötzlichen Herztod zurückzuführen [43]. Die Rate des plötzlichen Herztods beträgt 59 Todesfälle pro 1000 Patienten-

jahre im CKD-Stadium 5D, während sie in der Allgemeinbevölkerung einen Todesfall pro 1000 Patientenjahre beträgt [46].

Patienten mit CKD haben nicht nur ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod, sondern weisen auch klare Unterschiede zur Allgemeinbevölkerung in Bezug auf die Pathophysiologie und die Ursachen des plötzlichen Herztods auf. In der Allgemeinbevölkerung sind mehr als 80 % der plötzlichen Herztode mit koronarer Herzkrankheit verbunden [20]. Obwohl Patienten im CKD-Stadium 5D eine hohe Inzidenz von koronarer Herzkrankheit aufweisen, ist die Rate des plötzlichen Herztods im Vergleich zur Inzidenz der koronaren Herzkrankheit bei diesen Patienten unverhältnismäßig hoch.

Im Vergleich zu medikamentösen Therapien wie Antiarrhythmika führt die Implantation von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs) bei kardiovaskulären Patienten sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention zu einer signifikanten Reduktion der Sterblichkeit, aber CKD-Patienten wurden in diesen Studien größtenteils ausgeschlossen. Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit und Bedeutung der ICD-Implantation zeigte, dass ICD-Patienten mit CKD eine erhöhte Sterblichkeit aufweisen [67]. Daten eines systematischen Reviews aus 42 Studien legen nahe, dass die Verwendung von ICDs bei CKD mit einer erhöhten Anzahl von Antitachykardiepacings/Schocks und einer höheren Sterblichkeit verbunden ist [64]. In einer großen, Kohortenstudie mit 5877 Patienten mit Herzinsuffizienz und CKD war die Implantation eines ICDs nicht signifikant mit einer verbesserten Überlebensrate verbunden, jedoch mit einem erhöhten Risiko für nachfolgende Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz und Krankenhauseinweisungen jeder Ursache [15]. Eine kleine randomisierte kontrollierte Studie zur Verhinderung des plötzlichen Herztods bei Dialysepatienten mit $LVEF > 35\%$, die ICD-2-Studie, wurde wegen „Futility“ abgebrochen [61]. Die aktuelle Datenlage stellt den Nutzen der ICD-Implantation bei Patienten mit Herzinsuffizienz und fortgeschrittener CKD eher in Frage. Daher ist für die prophylaktische ICD-Indikation eine individualisierte Therapieentscheidung gemeinsam mit dem Patienten herbeizuführen.

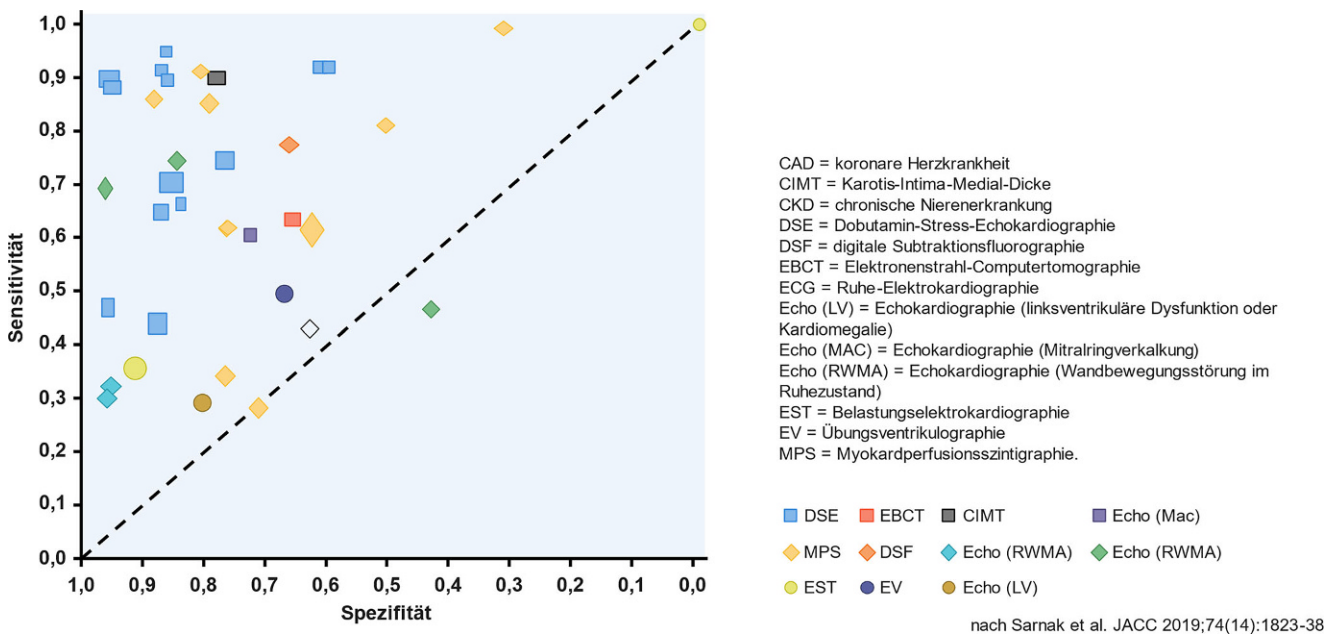


Abb. 4 ▲ Diagramm der Sensitivität und Spezifität für verschiedene Stresstests im Vergleich zum Goldstandard Koronarangiographie bei potenziellen Nierentransplantatempfängern. Höhe und Breite der Symbole sind proportional zum inversen Standardfehler der Sensitivität bzw. Spezifität. Jedes Symbol stellt Ergebnisse einer einzelnen Studie dar. (Nach [96])

7. KHK bei CKD

Das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit CKD ist multifaktoriell und auf klassische Risikofaktoren und Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes zurückzuführen sowie auf weniger gut definierte, nierenspezifische Risikofaktoren wie Alterationen im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel und Akkumulation von urämischen Toxinen [3]. Dies führt zu einer komplexen atherosklerotischen Gefäßpathologie bei CKD mit z. B. ausgeprägten Verkalkungen, einer höheren Prävalenz von Plaquerupturen sowie einer mikrovaskulären Dysfunktion [3].

Klinische Präsentation der KHK bei CKD

Das Vorliegen einer CKD verändert die klinische Präsentation und die wichtigsten Symptome der KHK. Eine oligosymptomatische oder atypische Präsentation ist bei CKD häufiger; so wiesen nur 44 % der Patienten mit CKD G3a oder höher im Rahmen eines Infarktes typische Symptome wie Brust-, Arm-, Schulter- oder Nackenschmerzen auf (i. V. zu 72 % der Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), präsentierten sich aber häufiger mit Dyspnoe [103].

Dies gilt in gleicher Weise für Dialysepatienten [54].

Diagnostik der KHK bei CKD

Nichtinvasive Bildgebung

Die Detektion einer relevanten KHK ist durch eine reduzierte diagnostische Sensitivität und Spezifität nichtinvasiver diagnostischer Tests bei Personen mit CKD eingeschränkt (s. ■ Abb. 4).

Verschiedene Faktoren spielen hierbei eine Rolle, wobei mikrovaskuläre Veränderungen und das Vorhandensein von interstitieller Myokardfibrose gerade die Interpretation der Myokardperfusionsszintigraphie maßgeblich beeinträchtigt [36]. In der ISCHEMIA-CKD-Studie wurde bei 25 % der CKD-Patienten mit mäßiger bis schwerer Ischämie in der nichtinvasiven Diagnostik im Verlauf angiographisch keine obstruktive KHK gefunden [14]. Ferner konnte die Myokardperfusionsszintigraphie in dieser Studie weder den Tod noch den Myokardinfarkt vorhersagen, sodass die prognostische Bedeutung dieser Untersuchung im Vergleich zu Patienten ohne CKD deutlich eingeschränkt zu sein scheint. Eine ausgehende Gefäßverkalkung verringert ebenfalls die diagnostische Genauigkeit der CT-Angiographie bei Patienten mit CKD. Die klinische Beurteilung bleibt daher in die-

ser Population von besonderer Bedeutung [87].

Troponinbestimmung

Bei Patienten mit CKD finden sich häufig chronisch erhöhte Troponin-I- oder Troponin-T-Spiegel, sodass die Diagnose eines ACS erschwert ist. In einer CKD-Kohorte mit 2312 Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung zeigten 43 % der Patienten Troponinspiegel über dem konventionellen oberen Referenzwert, wobei der Anteil auf 68 % bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min/1,73 m² anstieg. Jeder Abfall der eGFR um 15 ml/min/1,73 m² war mit einem etwa 40 % höheren Schwellenwert des 99. Perzentils von hsTnT assoziiert [16]. In der Diagnose eines ACS bei Patienten mit CKD ist somit die Dynamik des Troponin-Verlaufs oftmals von entscheidender Bedeutung. Trotz der eingeschränkten Sensitivität in der ACS-Diagnostik sind erhöhte Troponinwerte bei CKD-Patienten mit einer erhöhten kardiovaskulären und Gesamtmortalität assoziiert [37, 48].

Fazit für die Praxis

Bei Patienten mit CKD können normale hsTroponin-Werte einen Infarkt ausschließen (Rule-out); erhöhte Werte sind in der Rule-in Diagnostik weniger prädiktiv.

Revaskularisierung bei KHK

ACS

Ein akutes Koronarsyndrom erfordert unabhängig von der Nierenfunktion eine sofortige und frühzeitige invasive Diagnostik und entsprechende Therapie.

CCS

Der prognostische Nutzen der koronaren Revaskularisation bei Patienten mit CKD und chronischem Koronarsyndrom wurde in der ISCHEMIA-CKD-Studie untersucht [14]; 777 Patienten mit einer $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und mäßiger bis schwerer Myokardischämie wurden randomisiert auf eine frühe Angiographie und Revaskularisation (entweder durch PCI oder koronare Bypassoperation) zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie oder nur auf eine optimale medikamentöse Therapie. Das Durchschnittsalter der Population betrug 63 Jahre, wobei 69% männlich waren und 54% eine fortgeschrittene CKD aufwiesen mit einer durchschnittlichen $eGFR$ von $23 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. In der invasiven Gruppe erhielten 85,2% der Patienten eine Koronarangiographie, und bei 50,2% wurde eine Revaskularisierung durchgeführt (85% PCI und 15% Bypassoperation), während in der konservativen Gruppe bei 31,6% eine Koronarangiographie durchgeführt wurde und bei 19,6% eine Revaskularisation erfolgte. Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 2,2 Jahren gab es zwischen beiden Studiengruppen keinen Unterschied im kombinierten primären Endpunkt von Tod jeglicher Ursache oder nichttödlichem Myokardinfarkt (HR: 1,01; 95%-KI: 0,79–1,29; $p = 0,95$). Ebenso wurde kein Unterschied in der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Sterblichkeit gefunden, während spontane Myokardinfarkte numerisch in der invasiven Gruppe reduziert wurden (37 vs. 52 Ereignisse; HR: 0,72; 95%-KI: 0,47–1,09). In der invasiven Gruppe traten häufiger Schlaganfälle (22 vs. 6; HR: 3,76; 95%-KI: 1,52–9,32; $p = 0,004$) auf ebenso wie ein Nierenversagen, das eine Dialyse erforderte (36 vs. 29; $p = 0,14$). Es bestand kein Unterschied in der prozedurbedingten akuten Nierenschädigung (7,8% gegenüber 5,4%; $p = 0,26$), die mediane Zeit bis zur Einleitung der Dialyse

war in der invasiven Gruppe jedoch kürzer (6 Monate gegenüber 18,2 Monaten) [14]. Es waren 25% der Patienten in der ISCHEMIA-CKD-Population auf der Warteliste für eine Nierentransplantation. Gelistete Patienten waren jünger (60 vs. 65 Jahre) und häufiger dialysepflichtig (83% vs. 44%). Es gab keinen Unterschied im primären Ergebnis zwischen der invasiv und der konservativ behandelten Gruppe bei gelisteten (HR: 0,91; 95%-KI: 0,54–1,54) und nicht gelisteten (HR: 1,03; 95%-KI: 0,78–1,37) Patienten. Diese Ergebnisse unterstützen nicht die routinemäßige Koronarangiographie oder Revaskularisation bei Patienten mit fortgeschrittener CKD und chronischem koronarem Syndrom vor der Aufnahme auf die Warteliste für eine Nierentransplantation.

Eine kürzlich veröffentlichte Stellungnahme der American Heart Association empfiehlt, dass Nierentransplantationskandidaten keine Stresstests des Herzens benötigen, wenn sämtliche der folgenden Kriterien erfüllt sind [25]: wenn Patienten

- jünger als 60 Jahre sind,
- eine linksventrikuläre Funktion von mehr als 40% ohne regionale Wandanomalien aufweisen,
- keinen Diabetes, zerebrovaskuläre Erkrankungen oder periphere Arterienkrankungen aufweisen,
- die Dauer der Dialyse oder der vorherigen Nierentransplantation weniger als 5 Jahre beträgt und
- keine Anzeichen eines stillen Myokardinfarkts im EKG vorliegen.

Die derzeit laufende CARSK-Studie analysiert die Relevanz des Screenings auf okkulte CAD bei Nierentransplantationskandidaten und wird 3306 Patienten während der Wartezeit und ein Jahr nach der Transplantation über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren untersuchen [116].

Mehrere Nierentransplantationszentren aus Deutschland haben ihre Empfehlungen für kardiovaskuläre Diagnostik und Bildgebung vor Aufnahme von Patienten auf die Warteliste zur Nieren- oder Nieren-Pankreas-Transplantation nach Konsensus der Arbeitsgemeinschaft Nierentransplantationszentren NRW (Aachen/Bochum/Bonn/Düsseldorf/Essen/Köln/Münster) und Mannheim/TU München/Gießen-Mainburg/Mainz/Homburg/Halle/Kiel/Lübeck

zusammengestellt (https://d-t-g-online.de/images/Tx-Manual/TX-Manual_2021-02-18.pdf).

8. Klappenerkrankungen bei CKD

Die ESC-Leitlinienempfehlungen für Patienten mit CKD unterscheiden sich in Bezug auf die Behandlung von Herzklappenerkrankungen nicht wesentlich von Patienten ohne CKD [17].

Therapie der Aortenklappenstenose

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) wird als sichere und effektive Behandlungsoption bei Patienten unter 75 Jahren mit erhöhtem Operationsrisiko (STS-Score $> 4\%$) empfohlen. Verschiedene prospektive randomisierte Studien, die TAVI und chirurgische Aortenklappenimplantation bei Patienten ohne CKD verglichen, zeigten eine Überlegenheit der interventionellen Klappenbehandlung gegenüber der operativen Klappenbehandlung [93]. Das Vorliegen einer CKD wirkt sich jedoch auf die Sterblichkeit und das Risiko für ein akutes Nierenversagen und frühzeitigen Dialysebeginn nach TAVI aus [88].

Mitralklappeninsuffizienz

Das Vorliegen einer CKD ist mit ungünstigen Ergebnissen bei Mitralklappeneingriffen verbunden. Bei Patienten mit CKD-Stadium 1/2 betrug die Sterblichkeit 13%, bei CKD-Stadium 3 19% und bei CKD-Stadium 4/5 33% [98]. Nach der Klappenimplantation kam es zu einer leichten Verbesserung der Nierenfunktion um $4,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ im CKD-Stadium 4/5 [34], was darauf hinweist, dass die Klappentherapie und die Verbesserung der Myokardleistung sich positiv auf die Nierenfunktion auswirken könnten. Diese Verbesserung war mit gesunkenen Therapiekosten und verkürzter Krankenhausbehandlungsdauer verbunden [34].

9. Vorhofflimmern

Vorhofflimmern bei Patienten mit CKD

Bei Patienten mit fortgeschrittener CKD ist Vorhofflimmern die häufigste Rhythmusstörung, und die Inzidenz ist bei Patienten unter Hämodialyse deutlich erhöht [45]. Daten unter Verwendung implantierbarer Looprekorder deuten darauf hin, dass die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten unter Hämodialyse zwischen 27 und 40 % liegt [66]. Bei Dialysepatienten sind VHF-Episoden häufig an den Dialysetagen während der Behandlung sowie in den ersten 4 h nach Behandlung zu finden [21].

Das Vorhandensein von Vorhofflimmern bei Patienten mit fortgeschrittener CKD ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität verbunden. Eine niederländische Observationsstudie konnte zeigen, dass von 12.394 Patienten, die sich ambulant vorstellten, 699 Vorhofflimmern, 2752 CKD und 325 Vorhofflimmern und CKD aufwiesen. Patienten mit CKD und Vorhofflimmern hatten nach Adjustierung ein 3,0fach erhöhtes Risiko für Blutungen (95 %-KI: 2,0–4,4), ein 4,2fach erhöhtes Risiko für ischämischen Schlaganfall (95 %-KI: 3,0–6,0) und ein 2,2fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (95 %-KI: 1,9–2,6) im Vergleich zu Personen ohne Vorhofflimmern und ohne CKD [85].

Scores zur Einschätzung des Risikos für thromboembolische Ereignisse oder Blutungen sind bei höhergradiger CKD nicht validiert [31].

Rhythmus- versus Frequenzkontrolle

Es wurden keine dedizierten Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern hinsichtlich Frequenz- oder Rhythmuskontrolle durchgeführt, und die Daten müssen aus Studien extrapoliert werden, in welchen Patienten mit fortgeschrittener CKD ausgeschlossen wurden.

Bei Patienten mit CKD kommt es nach Rhythmus erhaltenden Maßnahmen (Elektrokardioversion und Katheterablation) häufiger zu Arrhythmie rezidiven als beim Nierengesunden. Daneben ist die Möglichkeit zur spezifischen medikamentösen antiarrhythmischen Behandlung im Wesentlichen auf Amiodaron beschränkt.

Eine Katheterablation von VHF stellt eine wirksame und sichere Therapieoption dar und sollte in die Überlegungen miteinbezogen werden.

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse untersuchte die Auswirkung von CKD oder Hämodialyse auf das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Katheterablation. In dieser Analyse zeigten Patienten mit CKD ein 2,3fach erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten ohne CKD [28].

Antikoagulation bei Vorhofflimmern und CKD

Es existieren keine randomisierten Studien zu klinischen Risiken und Vorteilen einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit fortgeschrittener CKD. Eine Subgruppenanalyse des Stroke Prevention in Atrial Fibrillation 3 Trial legt nahe, dass Warfarin das relative Risiko für ischämischen Schlaganfall oder systemische Embolie bei Vorhofflimmern und CKD-Stadium 3 um 76 % reduziert [49]. Im Gegensatz dazu ist bei Dialysepatienten die Wirkung von Warfarin zur Schlaganfallprävention umstritten aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos. Darüber hinaus konnte eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse in einer Population von Schlaganfallpatienten zeigen, dass die relative Häufigkeit hämorrhagischer Schlaganfälle mit abnehmender Nierenfunktion steigt [117].

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von 6 randomisierten kontrollierten Studien und 19 Beobachtungsstudien verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von DOAKs (direkte orale Antikoagulanzen) und Warfarin bei Patienten mit CKD, die eine Antikoagulationstherapie benötigen. Im Vergleich zu Warfarin reduzierten DOAKs das Risiko für Schlaganfall, systemische Embolie oder venöse Thrombose/Embolie um signifikant 19 % (HR=0,81, 95 %-KI: 0,68–0,97) bei Patienten mit CKD-Stadium 3 und senkten das Risiko schwerwiegender Blutungen um 31 % (HR=0,69, 95 %-KI: 0,56–0,85) bei Patienten mit CKD-Stadien 4/5. Diese Daten deuten darauf hin, dass DOAKs im Vergleich zu VKA mit einer besseren Wirksamkeit bei früher CKD assoziiert sind und in fortgeschrittenen CKD-Stadien 4/5 mit einem besseren Sicherheitsprofil einherzugehen scheinen.

Eine Limitation dieser Analyse ist jedoch, dass die Ergebnisse von Patienten mit CKD-Stadien 4/5 und Dialysepatienten aus Beobachtungsstudien stammten, was die Notwendigkeit randomisierter kontrollierter Studien bei Patienten mit fortgeschrittener CKD unterstreicht [24]. Empfohlene Dosisanpassungen von DOAKs sind bei CKD zu beachten.

Inzwischen liegen für Hämodialysepatienten Daten aus 3 kleineren randomisierten Studien zum Vergleich DOAK vs. VKA vor, die auf eine im Vergleich akzeptable Effektivität der DOAKs Apixaban und Rivaroxaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten hindeuten. In der Valkyrie Extension-Studie (Rivaroxaban, Rivaroxaban plus Vitamin K2, Vitamin-K-Antagonist) fanden sich in der gepoolten Rivaroxaban-Gruppe 63 % weniger kardiovaskuläre Ereignisse und 56 % weniger Blutungen [32]. In der deutschen AXADIA AF Net-Studie (2-mal 2,5 mg Apixaban vs. Phenprocoumon) [94] und US-amerikanischen RENAL AF-Studie (hier allerdings aus unserer Sicht Apixaban mit 2-mal 2,5 mg oder 2-mal 5 mg teilweise überdosiert) [92] gegenüber Warfarin ergeben keine konsistenten Unterschiede bei Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkten.

In keiner dieser 3 randomisierten Studien war bei Dialysepatienten mit VHF ein erhöhtes Risiko unter DOAK vs. VKA auffällig. Aufgrund der geringen Patientenzahl und damit begrenzter Aussagekraft müssen jedoch größere Studien diese Aussagen bestätigen.

Aufgrund der teilweise renalen Elimination ist eine Dosisanpassung der DOAK bei höhergradiger CKD vorzunehmen (www.dosing.de).

Keine Antikoagulation

Gemeinsam ist den 3 RCT ein hohes Blutungsrisiko bereits im DOAK-Arm, v. a. aber im VKA-Arm. Randomisierte Studien mit einem Placebokontrollarm sind bislang nicht publiziert. Aufgrund der Beobachtung, dass Vorhofflimmerepisoden während und nach der Dialysebehandlung auftreten, ist zu spekulieren, ob die Antikoagulation während der Dialysebehandlung ausreichend sein könnte, um thromboembolischen Ereignissen vorzubeugen. Zwei Studien werden diese Fragestellung

untersuchen: zum einen die dreiarmlige SAFE-D (NCT03987711) mit VKA, Apixaban und keine Antikoagulation und zum anderen die SACK-Studie (NCT05679024) mit Apixaban vs. keiner Antikoagulation.

Zwei randomisiert kontrollierte Studien (AKDIAL: Oral Anticoagulation in Haemodialysis Patients; NCT02886962, sowie DANWARD: The Danish Warfarin-Dialysis Study, NCT03862859) sollen die Vitamin-K-Hemmung mit keiner Antikoagulation bei Dialysepatienten vergleichen.

Vorhofohrverschluss

Aufgrund der oben beschriebenen Probleme mit einer systemischen OAK bei Patienten mit CKD, insbesondere der exzessiven Blutungsraten, könnte eine lokale mechanische Thrombembolieprophylaxe im Sinne eines Vorhofohrverschlusses vorteilhaft sein. Bisher existieren lediglich Beobachtungsstudien, die andeuten, dass bei fortgeschrittener CKD/Patienten an Hämodialyse eine gute Wirksamkeit bei gleichzeitig niedrigem Blutungsrisiko beobachtet wurde [41, 59, 63]. Nach den aktuellen ESC-Leitlinien kann ein Vorhofohrverschluss bei Kontraindikationen für eine Langzeitantikoagulation erwogen werden [107].

Fazit für die Praxis

Für DOAKs konnte in bisherigen Studien bei höhergradiger CKD inklusive Dialyse kein auffälliges Risikoprofil detektiert werden. Seitens der europäischen Empfehlungen sind DOAKs bei Dialysepatienten nicht empfohlen, Phenprocoumon ist in Deutschland bei „manifesten Nierenerkrankung“ kontraindiziert. Amerikanische bzw. internationale Empfehlungen sehen bei begrenzten Sicherheitsdaten eine Gleichwertigkeit von DOAKs und VKA. Bei Patienten mit einer eGFR > 30 ml/min/1,73 m² sind DOAKs bezüglich Effizienz und Sicherheit einer Therapie mit VKA überlegen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Katharina Marx-Schütt

Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Uniklinik Aachen, RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland
kschuett@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Marx-Schütt wird unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (TRR 219; Project-ID322900939 [C07]). KMS hat Vorträge gehalten für Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Novartis, OmniaMed. KMS hat als Berater für Amgen; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim und Novo Nordisk fungiert. U. Kintscher erhielt Forschungsförderung und Honorare (Vortrag/Beratung) von BAYER AG, sowie Honorare (Vortrag/Beratung) von Amarin, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Novartis, Oviva, Sanofi und Servier. D. Fliser wird unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (TRR 219; Project-ID322900939 [C09]). DF hat Berater- und Vortragshonorare erhalten von Amgen, Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer Vital, CLS Vifor, DaVita, GSK, MSD, Norgine, Novartis, Novo Nordisk, Synlab. B. Schmidt: Advisory Board/Speaker Fee Abbott, Boston Scientific, Medtronic. Research grants: Medtronic, Abbott, BSCI. V. Schwenger: Advisory Board/Speaker Fee: AstraZeneca, Bayer, Novartis. J. Wiebe: Speaker Fees: Abbott Vascular, Translumina, AstraZeneca. N. Marx wird unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (TRR 219; Project-ID322900939 [M03, M05]). NM hat Vorträge gehalten für Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Lilly, Novo Nordisk; NM hat Forschungsprojekte durchgeführt, die von Boehringer Ingelheim unterstützt wurden, und als Berater für Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Novo Nordisk fungiert. Sämtliche Honorare sind an die Uniklinik Aachen gegangen, und NM hat für seine Tätigkeit keine persönlichen Honorare erhalten. Darüber hinaus hat die Uniklinik Aachen Honorare für die Leitung klinischer Studien von Boehringer Ingelheim und Novo Nordisk erhalten. J. Dahm, G.H. Heine, J. Hoyer, C. Jung, F. Mahfoud, I. Ott und G. Schlieper geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B et al (2022) Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 43:474–484
2. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE et al (2021) Chlorothalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 385:2507–2519
3. Ahmadmehrabi S, Tang WHW (2018) Hemodialysis-induced cardiovascular disease. *Semin Dial* 31:258–267
4. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al (2004) Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351:1285–1295
5. Anding-Rost K, Von Gersdorff G, Von Korn P et al (2023) Exercise during Hemodialysis in Patients with Chronic Kidney Failure. *Nejm Evid* 2:EVIDo2300057
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al (2021) Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 385:1451–1461
7. Anonymous (2017) Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 40:155–157
8. Anonymous (2022) Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 400:1788–1801
9. Anonymous (2024) KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 105:S117–S314
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324:71–86
11. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM et al (2011) Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 58:1152–1161
12. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al (2011) The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377:2181–2192
13. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al (2020) Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 383:2219–2229
14. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM et al (2020) Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *N Engl J Med* 382:1608–1618
15. Bansal N, Szpiro A, Reynolds K et al (2018) Long-term Outcomes Associated With Implantable Cardioverter Defibrillator in Adults With Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 178:390–398
16. Bansal N, Zelnick LR, Ballantyne CM et al (2022) Upper Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin T and N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain Natriuretic Peptide in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 79:383–392
17. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38:2739–2791
18. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J et al (2009) Physical activity and mortality in chronic kidney

- disease (NHANES III). *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1901–1906
19. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A et al (2022) Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 387:2021–2032
 20. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC et al (2006) Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 69:2268–2273
 21. Buiten MS, De Bie MK, Rotmans JJ et al (2014) The dialysis procedure as a trigger for atrial fibrillation: new insights in the development of atrial fibrillation in dialysis patients. *Heart* 100:685–690
 22. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR et al (2019) Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. *J Am Coll Cardiol* 73:2961–2970
 23. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR et al (2019) Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 73:2961–2970
 24. Chen HY, Ou SH, Huang CW et al (2021) Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig* 41:341–351
 25. Cheng S, Flora DR, Rettie AE et al (2022) Pharmacokinetic modeling of warfarin I—model-based analysis of warfarin enantiomers with a target mediated drug disposition model reveals CYP2C9 genotype-dependent drug-drug interactions of S-warfarin. *Drug Metab Dispos* 50:1287–1301
 26. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC et al (2021) Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 99:559–569
 27. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM et al (2017) Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 28:2812–2823
 28. Chung I, Khan Y, Warrens H et al (2022) Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Kidney Disease and on Dialysis: A Meta-Analysis and Review. *Cardiorenal Med* 12:155–172
 29. Cusick MM, Tisdale RL, Chertow GM et al (2023) Population-Wide Screening for Chronic Kidney Disease: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* 176:788–797
 30. Damman K, Valente MA, Voors AA et al (2014) Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 35:455–469
 31. De Jong Y, Ramspek CL, Van Der Endt VHW et al (2020) A systematic review and external validation of stroke prediction models demonstrates poor performance in dialysis patients. *J Clin Epidemiol* 123:69–79
 32. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H et al (2021) Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 32:1474–1483
 33. Deligiannis A (2004) Exercise rehabilitation and skeletal muscle benefits in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 61(1):S46–S50
 34. Doshi R, Shlofmitz E, Shah J, Meraj P (2018) Comparison of Transcatheter Mitral Valve Repair Versus Surgical Mitral Valve Repair in Patients With Advanced Kidney Disease (from the National Inpatient Sample). *Am J Cardiol* 121:762–767
 35. Edner M, Benson L, Dahlström U, Lund LH (2015) Association between renin-angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study. *Eur Heart J* 36:2318–2326
 36. Edwards NC, Moody WE, Yuan M et al (2015) Diffuse interstitial fibrosis and myocardial dysfunction in early chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 115:1311–1317
 37. Eggers KM, Lindahl B, Carrero JJ et al (2017) Cardiac Troponins and Their Prognostic Importance in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome and Renal Dysfunction. *Clin Chem* 63:1409–1417
 38. Eschallier R, McMurray JJ, Swedberg K et al (2013) Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 62:1585–1593
 39. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al (2009) Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360:1395–1407
 40. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R et al (2022) Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. *Circulation* 145:437–447
 41. Fink T, Paitzoglou C, Bergmann MW et al (2023) Left atrial appendage closure in end-stage renal disease and hemodialysis: Data from a German multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 101:610–619
 42. Gallagher H, Dumbleton J, Maishman T et al (2022) Aspirin to target arterial events in chronic kidney disease (ATTACK): study protocol for a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded endpoint, parallel group trial of low-dose aspirin vs. standard care for the primary prevention of cardiovascular disease in people with chronic kidney disease. *Trials* 23:331
 43. Genovesi S, Boriani G, Covic A et al (2021) Sudden cardiac death in dialysis patients: different causes and management strategies. *Nephrol Dial Transplant* 36:396–405
 44. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M et al (2021) GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 20:189
 45. Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA et al (2012) Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation* 126:2293–2301
 46. Green D, Roberts PR, New DJ, Kalra PA (2011) Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis* 57:921–929
 47. Grosseckler L, Schmack B, Brockmann C et al (2020) Benefits of peritoneal ultrafiltration in HFpEF and HFrEF patients. *BMC Nephrol* 21:179
 48. Gonsolus I, Sandoval Y, Smith SW et al (2018) Renal Dysfunction Influences the Diagnostic and Prognostic Performance of High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *J Am Soc Nephrol* 29:636–643
 49. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA (2011) Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2599–2604
 50. Hattori K, Sakaguchi Y, Oka T et al (2024) Estimated Effect of Restarting Renin-Angiotensin System Inhibitors after Discontinuation on Kidney Outcomes and Mortality. *J Am Soc Nephrol* 35:1391–1401
 51. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383:1436–1446
 52. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B et al (2016) Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:829–839
 53. Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al (2023) Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 388:117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
 54. Herzog CA, Littrell K, Arko C et al (2007) 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* 116:1465–1472
 55. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG et al (2003) Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 361:2024–2031
 56. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577–1589
 57. House AA (2018) Management of Heart Failure in Advancing CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 72:284–295
 58. House AA, Wanner C, Sarnak MJ et al (2019) Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 95:1304–1317
 59. Jamal S, Mughal MS, Kichloo A et al (2022) Left atrial appendage closure using WATCHMAN device in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 45:866–873
 60. Judge PK, Herrington WG, Haynes R (2023) Sacubitril/valsartan in peritoneal dialysis: lessons from a pharmacokinetic study. *Nephrol Dial Transplant* 38:1780–1781
 61. Jukema JW, Timal RJ, Rotmans JJ et al (2019) Prophylactic Use of Implantable Cardioverter-Defibrillators in the Prevention of Sudden Cardiac Death in Dialysis Patients. *Circulation* 139:2628–2638
 62. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al (2008) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 371:117–125
 63. Kefer J, Tzikas A, Freixa X et al (2016) Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 207:335–340
 64. Kiage JN, Latif Z, Craig MA et al (2021) Implantable Cardioverter Defibrillators and Chronic Kidney Disease. *Curr Probl Cardiol* 46:100639
 65. Kjeldsen SE, Mancia G (2017) The Un-Observed Automated Office Blood Pressure Measurement Technique Used in the SPRINT Study Points to a Standard Target Office Systolic Blood Pressure (< 140 mm Hg. *Curr Hypertens Rep* 19:3
 66. Königsbrügge O, Posch F, Antlanger M et al (2017) Prevalence of Atrial Fibrillation and Antithrombotic Therapy in Hemodialysis Patients: Cross-Sectional Results of the Vienna Investigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on HemoDialysis (VIVALDI). *PLoS ONE* 12:e169400
 67. Korantzopoulos P, Liu T, Li L et al (2009) Implantable cardioverter defibrillator therapy in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Europace* 11:1469–1475
 68. Lejeune S, Roy C, Slimani A et al (2021) Heart failure with preserved ejection fraction in Belgium: characteristics and outcome of a real-life cohort. *Acta Cardiol* 76:697–706

69. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111–188
70. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O et al (2017) Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 177:1498–1505
71. Malik J, Lomonte C, Rotmans J et al (2021) Hemodialysis vascular access affects heart function and outcomes: Tips for choosing the right access for the individual patient. *J Vasc Access* 22:32–41
72. Marx N, Federici M, Schütt K et al (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 44:4043–4140
73. Matsushita K, Coresh J, Sang Y et al (2015) Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:514–525
74. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 42:3599–3726
75. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al (2023) 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 44:3627–3639
76. Mcevoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al (2024) 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 45:3912–4018
77. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371:993–1004
78. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381:1995–2008
79. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O et al (2022) Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 400:1938–1952
80. Molnar AO, Petrich W, Weir MA et al (2020) The association of beta-blocker use with mortality in elderly patients with congestive heart failure and advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 35:782–789
81. Mullens W, Martens P, Testani JM et al (2022) Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 24:603–619
82. Navaneethan SD, Yehner H, Moustarah F et al (2009) Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1565–1574
83. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R et al (2022) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. *Circulation* 145:1460–1470
84. Niu CY, Yang SF, Ou SM et al (2022) Sacubitril/Valsartan in Patients With Heart Failure and Concomitant End-Stage Kidney Disease. *J Am Heart Assoc* 11:e26407
85. Ocak G, Khairoun M, Khairoun O et al (2022) Chronic kidney disease and atrial fibrillation: A dangerous combination. *PLoS ONE* 17:e266046
86. Packer M, Anker SD, Butler J et al (2020) Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383:1413–1424
87. Parnham SF, Gleadle JM, De Pasquale CG, Selvanayagam JB (2014) Myocardial Ischemia Assessment in Chronic Kidney Disease: Challenges and Pitfalls. *Front Cardiovasc Med* 1:13
88. Patel KK, Shah SY, Arrigain S et al (2019) Characteristics and Outcomes of Patients With Aortic Stenosis and Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc* 8:e9980
89. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al (2019) Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 380:2295–2306
90. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P et al (2024) Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 391:109–121
91. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R et al (2021) Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 385:2252–2263
92. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR et al (2022) Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation* 146:1735–1745
93. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ et al (2019) Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 380:1706–1715
94. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R et al (2023) A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation* 147:296–309
95. Reith C, Staplin N, Herrington W et al (2017) Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. *BMC Nephrol* 18:147
96. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S et al (2019) Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 74:1823–1838
97. Schmucker J, Fach A, Osteresch R et al (2022) Temporal trends in treatment strategies and clinical outcomes among patients with advanced chronic kidney disease and ST-elevation myocardial infarctions: results from the Bremen STEMI registry. *BMC Cardiovasc Disord* 22:142
98. Shah B, Vemulapalli S, Manandhar P et al (2018) Comparison after Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Chronic Kidney Disease: An analysis of 5,241 Patients in the United States. *J Am Coll Cardiol* 71:A1980
99. Sheng Y, Ma X, Liu Y et al (2023) Study on the Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Undergoing Peritoneal Dialysis. *Cardiology* 148:385–394
100. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS et al (2019) Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 381:1609–1620
101. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B et al (2022) Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 387:1089–1098
102. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M et al (2024) Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 391:1475–1485
103. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ et al (2006) Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. *Am J Kidney Dis* 47:378–384
104. Thompson S, James M, Wiebe N et al (2015) Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol* 26:2504–2511
105. Tonelli M, Wanner C (2014) Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 160:182
106. Tromp J, Teng TH, Tay WT et al (2019) Heart failure with preserved ejection fraction in Asia. *Eur J Heart Fail* 21:23–36
107. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV et al (2024) 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 45:3314–3414
108. Van Mil D, Kieneker LM, Evers-Roeten B et al (2023) Participation rate and yield of two home-based screening methods to detect increased albuminuria in the general population in the Netherlands (THOMAS): a prospective, randomised, open-label implementation study. *Lancet* 402:1052–1064
109. Vardeny O, Wu DH, Desai A et al (2012) Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol* 60:2082–2089
110. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al (2021) 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 42:3227–3337
111. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al (2021) 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 42:3227–3337
112. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC et al (2024) 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 45:3415–3537
113. Wanner C, Krane V, März W et al (2004) Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res* 27:259–266
114. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P (2017) Chronic Kidney Disease. *Lancet* 389:1238–1252
115. Williams B, Mancia G, Spiering W et al (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 39:3021–3104
116. Ying T, Gill J, Webster A et al (2019) Canadian-Australasian Randomised trial of screening kidney transplant candidates for coronary artery disease-A trial protocol for the CARSK study. *Am Heart J* 214:175–183
117. Zamberg I, Assouline-Reinmann M, Carrera E et al (2022) Epidemiology, thrombolytic management, and outcomes of acute stroke among patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 37:1289–1301
118. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al (2021) Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function:

Insights From EMPEROR-Reduced. Circulation 143:310–321

119. Zhang Y, He D, Zhang W et al (2020) ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. Drugs 80:797–811
120. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC et al (2017) Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol 5:431–437

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Consensus paper on the management of cardiovascular diseases in chronic kidney disease. From the Committee for Clinical Cardiovascular Medicine of the German Cardiac Society (DGK) in cooperation with the DGfN

Chronic kidney disease (CKD) is one of the major risk factors for cardiovascular diseases (CVD, manifested as coronary artery disease, heart failure, arrhythmia and sudden cardiac death) and the simultaneous presence of both CVD and CKD has a significant impact on the prognosis of patients. The diagnostic and therapeutic options for CVD are often limited in patients with advanced CKD and there is little or no evidence from large clinical studies for many interventional and pharmacological forms of treatment. This consensus paper provides an overview of the particularities of CVD in CKD and summarizes the current evidence and recommendations for the treatment of patients with CVD and CKD.

Keywords

CVD · Heart and kidneys · Heart failure · CAD · Arrhythmias



Lesen Sie Ihre Zeitschrift online auf SpringerMedizin.de

SpringerMedizin.de bietet Ihnen Zugang zu allen elektronisch verfügbaren Ausgaben Ihrer Zeitschrift – unabhängig davon, seit wann Sie die Zeitschrift abonniert haben.

So einfach erhalten Sie Zugang zum Online-Archiv:

- Registrieren Sie sich einmalig auf www.springermedizin.de/register. Geben Sie dabei Ihre Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN) an.
- Ihr Benutzername entspricht Ihrer E-Mail-Adresse, Ihr Passwort können Sie frei wählen und später jederzeit unter „Mein Profil“ ändern.
- Falls Sie bereits ein (Print-) Abonnement bei uns haben, geben Sie bei der Registrierung die Lieferadresse Ihrer Zeitschrift an. Damit wird Ihr Abo-Zugang auf springermedizin.de freigeschaltet.

Sind Sie bereits bei SpringerMedizin.de registriert?

Dann wird Ihr Zeitschriftenabonnement automatisch Ihrem Online-Nutzerkonto hinzugefügt. Sollten die Angaben Ihres Online-Accounts nicht eindeutig mit den Angaben Ihres Zeitschriften-Abonnements übereinstimmen, kann die Zuordnung nicht sicher erfolgen. In diesem Fall und bei allen anderen Fragen zum Online-Zugang kontaktieren Sie bitte unseren Kundenservice unter: Leserservice@springernature.com

Telefonisch erreichen Sie die **Hotline** montags bis freitags von 9.00 bis 17.00 Uhr: +49 (0)6221/345-4303