

Verleihung des Preises der Ärztekammer für Vorarlberg 2011

Die besten wissenschaftlichen Arbeiten im Jahre 2011 wurden kürzlich von Präsident MR Dr. Michael Jonas mit dem Preis der Ärztekammer für Vorarlberg ausgezeichnet. Der mit € 4.000,- dotierte Preis ging diesmal zu gleichen Teilen an Dr. Philipp Rein sowie Dr. Emanuel Zitt. Beide Preisträger sind am LKH Feldkirch tätig und befinden sich in Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin.

In den von Dr. Philipp Rein im Rahmen seiner Arbeit durchgeführten Untersuchungen konnte er zeigen, dass Patienten mit einem Eiweißverlust über die Niere ein deutlich höheres Risiko tragen, an Verengungen der Herzkranzgefäße zu erkranken. Dies gilt sowohl für Patienten mit Diabetes, als auch für Patienten ohne Diabetes. Die Daten im Zusammenhang mit der Nephropathie bringen neue Einsichten in die prädiktive Rolle der eingeschränkten Nierenfunktion und deren Marker für die koronare Herzkrankheit.

In der ausgezeichneten Arbeit von Dr. Emanuel Zitt wurde an insgesamt 235 Vorarlberger Dialysepatienten über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 7.5 Jahren der



Einfluss erhöhter Blutphosphatwerte und erniedrigter Blotalbuminpiegel auf das Gesamtüberleben untersucht. Dabei zeigte sich, dass niedrige Albumin- und hohe Phosphatwerte unabhängig voneinander mit einer höheren Sterblichkeit vergesellschaftet sind. Erstmals und völlig neuartig in der Literatur wurde auch die Wechselwirkung zwischen diesen beiden Parametern und dem damit einhergehenden Sterblichkeitsrisiko untersucht. Hierbei fand sich eine klinisch relevante Wechselwirkung mit geringstem Sterberisiko bei gleichzeitig bestehenden niedrigen Phosphat- und hohen Albuminwerten, steigendem Sterberisiko hingegen bei entweder gleichzeitig niedrigen Phos-

phat- und Albuminwerten oder gleichzeitig vorliegenden hohen Spiegel dieser beiden Parameter. Diese klinisch bedeutsame und derart erstmals beschriebene Wechselwirkung sollte bei zukünftigen phosphatsenkenden Interventionsstudien, epidemiologischen Untersuchungen und Therapierichtlinien bei der Definition anzustrebender Zielwerte berücksichtigt werden. Die vorliegende Arbeit entstand in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Genetische Epidemiologie der Medizinischen Universität Innsbruck und wurde durch eine Förderung von Johann Drexel an VIVIT-Nephrologie sowie von der Österreichischen Nationalbibliothek (Projekt 13662) unterstützt. ■



Die Preisträger Dr. Philipp Rein (links) und Dr. Emanuel Zitt (rechts) mit dem Präsidenten der Vorarlberger Ärztekammer MR Dr. Michael Jonas (Mitte).

Preisträger Dr. Emanuel Zitt, LKH Feldkirch, Vivit-Nephrologie:

„Interaction of Time-Varying Albumin and Phosphorus on Mortality in Incident Dialysis Patients“

„Interaction of Time-Varying Albumin and Phosphorus on Mortality in Incident Dialysis Patients“, Zitt et al., veröffentlicht im international renomierten nephrologischen Top-journal „Clinical Journal of the American Society of Nephrology“.

Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen weisen altersadjustiert im Vergleich zur Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Sterblichkeitsrisiko auf. Die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren erklären allein diese exzessiv gesteigerte Mortalität nicht, verschiedene niereninsuffizienzspezifische Risikoparameter werden als relevante Mortalitätsprädiktoren in Observationsstudien gefunden. Unter diesen sind eine Hypalbuminämie und Hyperphosphatämie von besonderer Bedeutung. Entsprechend den aktuellen nephrologischen Richtlinien (KDIGO-Guidelines) sollten die Phosphatwerte in den Normalbereich gesenkt werden. Die Gabe oraler Phosphatbinder und die diätetische Phosphatrestriction über eine verminderte orale Eiweißzufuhr (eiweißreiche Nahrung ist die diätetische Phosphathauptquelle) sind Eckpfeiler der konservativen Therapie. Eine reduzierte Eiweißzufuhr kann andererseits zu Mangelernährung und Eiweiß-Energie-Verlustsyndrom führen, die für sich mit einer gesteigerten Mortalität bei Dialysepatienten assoziiert sind.

In der medizinischen Fachliteratur existieren nur sehr limitierte bis keine prospektive Daten, die gleichzeitig und zeitabhängig diese beiden Biomarker und deren Wechselwirkung im Hinblick auf harte Überlebensdaten über einen langen Beobachtungszeitraum untersuchen. Diese Lücke zu schließen war Ziel dieser Arbeit.

Im Rahmen der INVOR-Studie (Study of Incident Dialysis Patients in Vorarlberg) – initiiert vom ehemaligen Primar der Abteilung für Nephrologie und Dialyse am LKH Feldkirch Dr. Ulrich Neyer – wurden

zwischen Mai 2000 und April 2006 alle inzidenten Vorarlberger Dialysepatienten (d.h. Beginn der Nierenersatztherapie mit Peritoneal- oder Hämodialyse in diesem Zeitraum, n=235) eingeschlossen und über einen maximalen Beobachtungszeitraum von bis zu 7.5 Jahren (bis Ende 2007) nachbeobachtet. Als besondere methodische Stärke der Studie wurden für die untersuchten Parameter Serumalbumin und Serumphosphat nicht Querschnittswerte oder Einmalmessungen herangezogen, sondern sämtliche über den gesamten Beobachtungszeitraum gemessenen Werte für die statistischen Berechnungen verwendet. In Summe lagen hierfür schließlich 2887 Albumin- und 10306 Phosphatwerte bei 235 Patienten vor (bis zu 52 Albumin- und 188 Phosphat-einzelwerte pro Patient). Diese Datenfülle wurde mittels zeitabhängigem multivariat-adjustiertem Cox Proportional Hazards Model in Hinblick auf die Gesamtmortalität untersucht. Dabei wurde nach umfassender Adjustierung auf wesentliche andere Risikofaktoren die Assoziation zwischen Albumin bzw. Phosphat und Gesamtmortalität getrennt für sich berechnet, zusätzlich aber auch die Interaktion beider Parameter auf den Endpunkt Gesamtmortalität untersucht.

Während einer medianen Beobachtungszeit von 35.1 Monaten starben 82 Patienten (35 %). Ohne Berücksichtigung der Interaktion waren höhere Serumphosphatwerte mit grenzwertiger Signifikanz mit



Dr. Emanuel Zitt

einem um 57 % gesteigerten Gesamtmortalitätsrisiko assoziiert (HR 1.57, 95% CI 0.97-2.54, P=0.07), höhere Serumalbuminwerte demgegenüber mit einer hochsignifikanten Mortalitätsreduktion um 77% (HR 0.23, 95% CI 0.14-0.36, P<0.001) vergesellschaftet. Phosphat und Albumin wiesen zusätzlich eine signifikante und klinisch sehr relevante Interaktion auf (P=0.01). Tabelle 1 (Seite 14) gibt einen Überblick über die Risikoberechnungen im Cox Proportional Hazards Model.

Bei detaillierter Betrachtung der Wechselwirkung beider Biomarker zeigte sich, dass ab einer gleichzeitig vorliegenden Serumalbuminkonzentration >3.5 g/dl steigende Phosphatwerte mit einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko assoziiert waren, während dieser Zusammenhang zwischen hohen Phosphatwer-

Abb.1

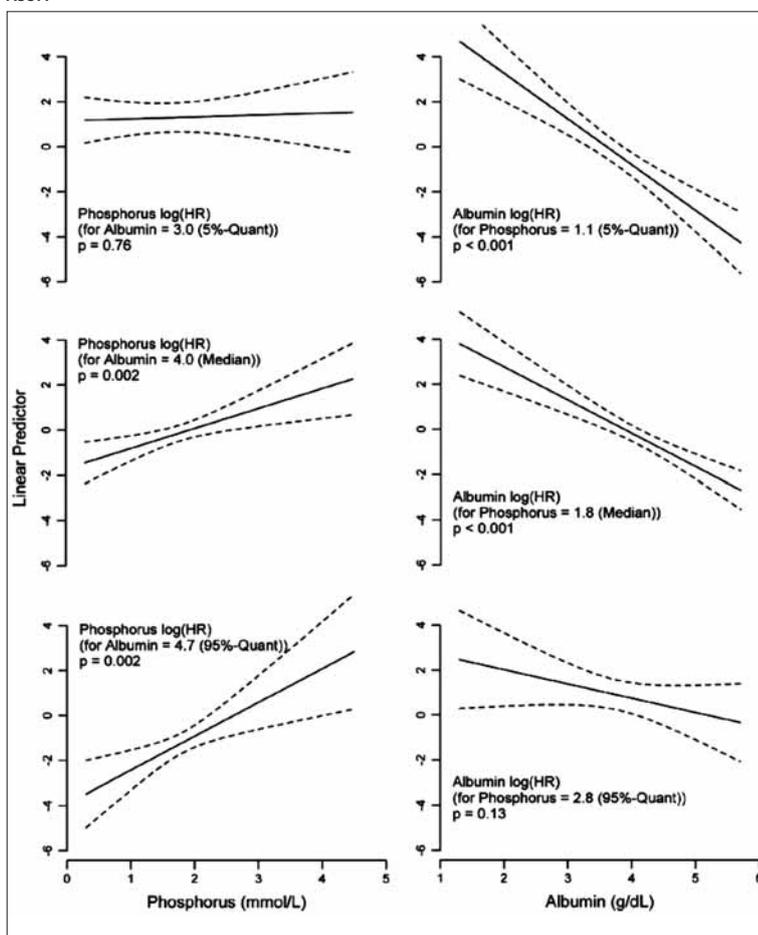


Tabelle 1 (Cox Regressionsanalyse)

	Univariate		Simple Adjustment ^a		Extended Adjustment ^b	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Including only main effects of phosphorus and albumin						
phosphorus (mmol/L)	1.09 (0.75 to 1.58)	0.67	1.47 (0.96 to 2.25)	0.08	1.57 (0.97 to 2.54)	0.07
albumin (g/dl)	0.21 (0.15 to 0.29)	<0.001	0.19 (0.13 to 0.28)	<0.001	0.23 (0.14 to 0.36)	<0.001
Including main effects of phosphorus and albumin + interaction effect phosphorus-albumin				0.004		0.01

Hazard ratios (HRs), 95% confidence intervals (CIs), and P-values of continuous and time-varying phosphorus and albumin concentrations as well as of their interaction term each in a univariate Cox model, in a simple adjustment model (adjusted for age, gender, and type of dialysis therapy) and an extended adjustment model (adjusted for age, gender, type of dialysis therapy, C-reactive protein, hemoglobin, calcium, and immunoreactive parathyroid hormone [iPTH]) on all-cause mortality risk.

^a Adjusted for age, gender, type of dialysis therapy.

^b Adjusted for age, gender, type of dialysis therapy, C-reactive protein, hemoglobin, calcium, and iPTH.

ten und gesteigertem Mortalitätsrisiko bei gleichzeitig niedrigen Albuminwerten nicht bestand. Umgekehrt fand sich auch unter Beachtung der Interaktion die inverse Assoziation zwischen Albumin und Mortalität mit Reduktion des Mortalitätsrisikos bei höheren Albuminwerten. Ab gleichzeitig vorliegenden Serumphosphatwerten >2.7 mmol/l war dieser Überlebensvorteil höherer Albuminwerte als Ausdruck der signifikanten Interaktion jedoch nicht mehr nachweisbar.

In dieser Arbeit konnten somit in einem sehr gut charakterisierten Studienkollektiv inzidenter Dialysepatienten einerseits rezente Ergebnisse sehr großer Beobachtungsstudien an prävalenten Dialysepatienten bestätigt und erstmalig die Effekte zeitabhängig variierender Serumalbumin- und Serumphosphatwerte sowie deren Interaktion auf die Gesamt-



mortalität beschrieben werden. Die Ergebnisse dieser Studie legen den Schluss nahe, dass zwar eine ausreichende Proteinzufuhr mit Verhinderung einer Malnutrition protektiv ist, bei aber gleichzeitig steigenden Phosphatwerten dieser Benefit nicht mehr zum Tragen kommt. Eine verstärkte oder gar ergänzende einweißreiche Ernährung bei Dialysepatienten scheint in dieser Konstellation aufgrund der signifikanten und klinisch relevanten Wechselwirkung zwischen Albumin und Phosphat nicht sinnvoll zu sein. Andererseits scheint bei Patienten mit moderater Hyperphosphatämie und gleichzeitiger Hypalbuminämie eine diätetische Phosphatrestriction über eine verminderte Einweißzufuhr noch gesundheitsschädlicher zu sein, da diese Konstellation (niedriges Albumin und Phosphat) mit der höchsten Mortalität in der Studie assoziiert war.

Aufgrund des Studiendesigns als Observationsstudie erlauben die Ergebnisse dieser Studie keine definitiv kausalen Rückschlüsse. Für die klinische Praxis folgt: bei Dialysepatienten mit niedrigem Serumalbumin sollte der Hauptaugenmerk der Therapie auf die Korrektur der Hypalbuminämie gerichtet sein, die Korrektur der Phosphatwerte scheint in dieser Situation von untergeordneter Bedeutung. Bei Patienten mit normalen Albuminwerten scheint eine Phosphatenkung über Restriktion der diätetischen Phosphatzufuhr und Gabe oraler Phosphatbinder klinisch sinnvoll.

Die klinisch bedeutsame und derart erstmals beschriebene Wechselwirkung zwischen Albumin und Phosphat im Hinblick auf die Gesamtmortalität bei Dialysepatienten sollte bei zukünftigen phosphatsenkenden Interventionsstudien, epidemiologischen Untersuchungen und Therapierichtlinien bei der Definition anzustrebender Zielwerte berücksichtigt werden.

Die vorliegende Arbeit entstand in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Genetische Epidemiologie der Medizinischen Universität Innsbruck und wurde durch eine Förderung von Johann Drexel an VIVIT-Nephrologie sowie von der Österreichischen Nationalbibliothek (Projekt 13662) unterstützt. ■

Preisträger Dr. Philipp Rein, LKH Feldkirch, Abteilung Innere Medizin:

“Relation of Albiminuria to Angiographically Determined Coronary Arterial Narrowing in Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus and Stable or suspectes Coronary Artery Disease“

Die in der prämierten Publikation berichteten Ergebnisse dieser Studie zeigen neue und für die praktische Medizin wichtige Zusammenhänge auf. Nachdem initial die hohe Inzidenz von atherothrombotischen Ereignissen bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz beobachtet worden war, sind in den letzten Jahren Arbeiten zum gesteigerten kardiovaskulären Risiko bei nur leicht oder moderat eingeschränkter Nierenfunktion publiziert worden. Er-



Dr. Philipp Rein

klärung für diese starke Assoziation könnte sein, dass eine Dysfunktion des am stärksten durchbluteten Organs Niere eine arterielle beziehungsweise endotheliale Dysfunktion reflektiert: Wie eine Untersuchung des Augenhintergrunds das Ausmaß einer arteriellen Hypertonie wiedergibt, so könnte die renale Funktion genutzt werden, um die Integrität des Gefäßsystems zu beurteilen.

Unter der Leitung von Primar Drexel untersuchte unsere Arbeits-

gruppe in der aktuellen Arbeit den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Albuminurie und der Prävalenz von koronarer Atherosklerose. Frühere Studien hatten den Zusammenhang zwischen einer Albuminurie und dem Auftreten von klinisch manifesten kardiovaskulären Endpunkten in prospektiven Studien untersucht. Diesbezüglich muss berücksichtigt werden, dass im Rahmen der Entstehung koronarer Atherosklerose (visuali-

siert mittels Koronarangiographie) pathophysiologisch teils andere Mechanismen involviert sind, als beim Auftreten von klinisch manifesten atherothrombotischen Ereignissen in prospektiven Studien, die im Rahmen von Plaqueinstabilität, Ruptur und nachfolgend Thrombose entstehen.

Ziel unserer Studie war daher zu untersuchen, ob eine Albuminurie unabhängig von etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem Vorhandensein einer koronaren Atherosklerose assoziiert ist.

Dazu untersuchten wir über 900 konsekutiv rekrutierte Patienten aus Vorarlberg und Liechtenstein, die einer elektiven Koronarangiographie zur Evaluierung einer bekannten oder suspektierten koronaren Herzerkrankung (KHK) zugewiesen wurden. Das Vorliegen einer Albuminurie war definiert als eine Albumin/Kreatinin Ratio von $\geq 30 \mu\text{g}/\text{mg}$ im morgendlichen Spontanharn. Eine Albumin/Kreatinin Ratio von 30 bis $300 \mu\text{g}/\text{mg}$ Albumin/mg Kreatinin war Kriterium für das Vorliegen einer Mikroalbuminurie, eine Makroalbuminurie war definiert als eine Albumin/Kreatinin Ratio $\geq 300 \mu\text{g}/\text{mg}$. Koronarstenosen mit einer Lumeneinengung $\geq 50\%$ definierten eine stenosierende KHK. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde nach einer Gleichung aus der Mayo Klinik berechnet (quadratic Mayo Clinic equation), um auch valide Werte für Probanden ohne Einschränkung der GFR zu ermitteln.

Bei etwa einem Viertel unserer Patienten (23 %) konnte in der quantitativen Harnuntersuchung eine Albuminurie detektiert werden, davon zeigte die Mehrzahl (19 %) eine Mikroalbuminurie, während nur bei 4 % unserer Patienten eine Makroalbuminurie vorhanden war. Das Auftreten einer Albuminurie war mit einem ungünstigeren kardiovaskulären Risikoprofil assoziiert.

Verglichen mit Patienten ohne Vorliegen einer Albuminurie zeigten Patienten mit Albuminurie eine statistisch signifikant höhere Prävalenz an Stenosen der Koronararterien mit $\geq 50\%$ Lumeneinengung

Abb 1:

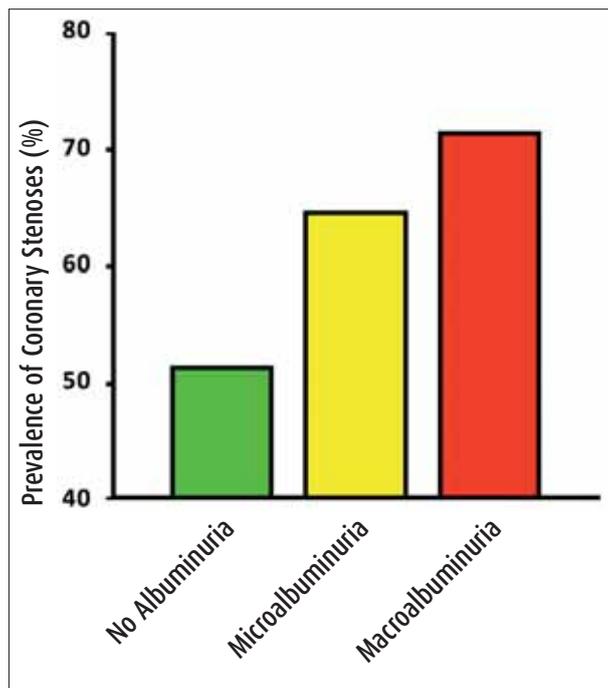


Abb 1: Assoziation der Albuminurie mit der Prävalenz von Koronarstenosen $\geq 50\%$ ($p_{\text{trend}} = 0.001$).

(66 vs. 51 %; $p < 0.001$). Mittels der für Alter, Geschlecht, Diabetes, Rauchen, arterielle Hypertonie, LDL- und HDL-Cholesterin, CRP, BMI, GFR und Einnahme kardiovaskulärer Medikation (ACE Hemmer, AT II Antagonisten, ASS, Statine) adjustierten logistischen Regressionsanalyse konnte bestätigt werden, dass das Vorliegen einer Albuminurie signifikant mit Koronarstenosen $\geq 50\%$ assoziiert war (adjustierte Odds Ratio [OR] = 1.68 [1.15 - 2.44]; $p = 0.07$). Auch über die Kategorien der Albuminurie konnte eine signifikante Zunahme der Prävalenz an stenosierender KHK beobachtet werden ($p_{\text{trend}} = 0.001$, Abb. 1); dieser Zusammenhang bestätigte sich im multivariaten Modell sowohl für die Mikroalbuminurie (OR = 1.54 [1.03 - 2.30]; $p = 0.034$) als auch für die Makroalbuminurie (OR = 2.55 [1.14 - 5.72]; $p = 0.023$, respektive).

Wurde statt der dichotomen Kategorien die metrisch skalierte Variable Albumin/Kreatinin Ratio untersucht, konnte die Assoziation mit Koronarstenosen in einem voll adjustierten Modell ebenfalls bestätigt werden (Abb. 2): standar-

disierte adjustierte OR = 1.66 (1.01 - 2.74); $p = 0.045$ für Patienten mit Diabetes und OR = 1.42 (1.05 - 1.92); $p = 0.023$ für Patienten ohne Diabetes. Der Interaktionsterm Albumin/Kreatinin Ratio* Diabetes war statistisch nicht signifikant, was gegen einen Einfluss des glykämischen Status auf die Assoziation der Albuminurie mit stenosierender KHK spricht.

Aus unseren Daten lässt sich schließen, dass das Vorliegen einer Albuminurie mit dem Vorhandensein von Koronarstenosen $\geq 50\%$ assoziiert ist. Dies gilt sowohl für Patienten mit als auch für Patienten ohne Typ 2 Diabetes. Hervorzuheben ist, dass diese Assoziation aufgrund der durchgeführten umfangreichen Adjustierung unabhängig von etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren und insbesondere auch unabhängig von der berechneten glomerulären Filtrationsrate zu sehen ist. ■

Abb 2:

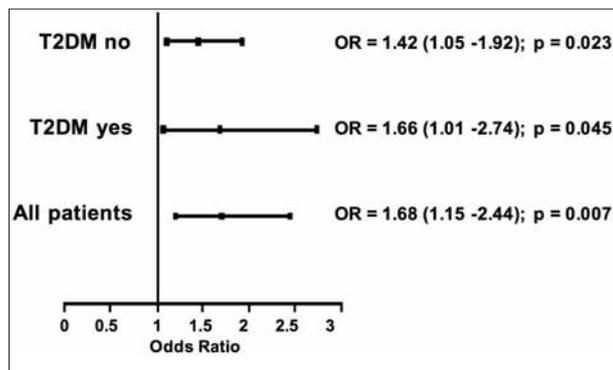
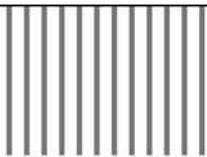


Abb 2: Assoziation zwischen der Albumin/Kreatinin Ratio und stenosierender KHK. Die Odds Ratios und die 95 % Konfidenzintervalle wurden mittels multivariater logistischer Regressionsanalyse ermittelt, adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen, arterielle Hypertonie, LDL Cholesterin, HDL Cholesterin, CRP, BMI, GFR und die Einnahme von ACE Hemmern, Angiotensin II Antagonisten, ASS und Statinen.



Dobler Steuerberatung GmbH

Ihr kompetenter Partner
bei der kaufmännischen Führung Ihrer Arztpraxis.
Erstberatung ist selbstverständlich kostenfrei.

A-6850 Dornbirn · Riedgasse 11 **Fon:** 05572-394230 **Fax:** 05572-394231 **Mail:** office@dobler.at