

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35607> holds various files of this Leiden University dissertation

Authors: Buiten, Maurits

Title: Heart and kidney : a dynamic relationship

Issue Date: 2015-10-01

8

**SUMMARY, CONCLUSIONS
AND FUTURE PERSPECTIVES**

The aim of this thesis was to identify and analyse dialysis patients at risk for sudden cardiac death (SCD) and to assess the possible benefit of an implantable cardioverter defibrillator (ICD) in this population. The ongoing ICD-2 trial, a randomized controlled trial designed to investigate the benefit of a prophylactic ICD for the prevention of SCD in dialysis patients, is the cornerstone of the current thesis. Information gathered during the extensive pre-randomization screening protocol of this trial provided unique data regarding cardiovascular disease (CVD) in these patients which helped to gain insights in the dynamic relationship between the heart and the kidney. The current thesis is divided in two parts; the first part focusses on the identification of dialysis patients at risk for SCD while the second part describes the potential risks associated with ICD treatment.

In the introduction of this thesis (**Chapter I**) mechanisms underlying the high incidence of SCD in end-stage renal disease (ESRD) were summarized. Ischemic heart disease is an important risk factor for SCD in dialysis patients and the incidence in patients with ESRD is considerably higher than in the general population. Furthermore, left ventricular hypertrophy (LVH), a strong predictor of SCD, already develops in early stages of kidney disease and progresses as kidney function deteriorates. Moreover, several mechanisms which are unique for patients on dialysis therapy appear to play a role in the development of SCD. These mechanisms include increased vascular calcifications, disorders of the mineral-bone-axis, sympathetic over-activity and a pro-arrhythmogenic role of the dialysis procedure itself. A wide range of therapies to prevent SCD have been investigated in patients with ESRD, with mostly disappointing results.

Part 1: Detecting dialysis patients at risk for cardiovascular disease

In **Chapter II**, the possible pro-arrhythmogenic role of the dialysis procedure itself was investigated by describing the relationship between the onset of atrial fibrillation (AF) and the dialysis procedure. In 40 dialysis patients who were enrolled in the ICD-2 trial and who received an ICD, the remote monitoring of the ICD was used to document the exact timing of AF onset. AF was observed in 14 out of the 40 (35%) investigated patients and a distinct relationship between the timing of AF development and the hemodialysis (HD) procedure was observed. AF onset was more frequent on the days of the HD procedure and more importantly, AF occurred mainly during the HD procedure. Given this distinct relationship, volume overload, occurring in between two consecutive HD procedures, seems to be an unlikely explanation for the increased incidence of AF in HD patients. Rather, intravascular volume depletion and low serum potassium concentrations at the end of the HD procedure might be important in the development of AF in dialysis patients. These findings support the pro-arrhythmogenic role of the HD procedure itself and may help to elucidate several aspects of the pathophysiology of AF in dialysis patients thereby facilitating early detection of AF.

Given the high incidence of CVD in dialysis patients and the associated elevated mortality and morbidity, accessible biomarkers for the identification and quantification

of CVD are crucial in these patients. Accordingly we investigated several biomarkers in the current thesis. In **Chapter III**, the value of cardiac specific troponin-T (cTnT) and troponin-I (cTnI) as biomarkers for the presence and severity of CVD were assessed. cTnT and cTnI levels were measured in 154 clinically stable dialysis patients enrolled in the ICD-2 trial, using state of the art high-sensitivity troponin assays. While cTnT levels exceeded the 99th percentile of the healthy population in 98% of patients, this was only the case in 20% when using cTnI. Furthermore, serum cTnI levels showed a significantly stronger association with left ventricular (LV) mass index and ejection fraction than cTnT. Even more interesting was the fact that, unlike serum cTnT, serum cTnI levels were not influenced by residual renal function. Based on these results, we argue that cardiac troponins are effective biomarkers for the detection of CVD in clinically stable dialysis patients and cTnI appears to be superior to cTnT in this regard.

Another biomarker for the identification of CVD in dialysis patients that has received much attention in recent years is soluble Klotho. As a receptor for FGF-23, Klotho has emerged as a pivotal player in calcium-phosphate homeostasis, and has even been suggested as the missing link in the detrimental relationship between ESRD and CVD. In **Chapter IV** we investigated the association between soluble Klotho (sKlotho) and CVD in our own ICD-2 population of dialysis patients. Contrary to our hypothesis and to numerous pre-clinical studies, we found no independent association between sKlotho and CVD in our cohort of dialysis patients. This might be explained by the fact that patients with ESRD have already been exposed to an environment which predisposes to vascular calcifications for a prolonged period of time. Furthermore, the abundance of pathophysiological stimuli for CVD that are prevalent in ESRD might overshadow the beneficial effects of sKlotho. Or, maybe sKlotho has no independent contribution to CVD in dialysis patients. Thus, while sKlotho might be a biomarker of CVD in dialysis patients, our data does not support a causal cardioprotective effect of sKlotho.

In the final chapter of part 1 (**Chapter V**) we investigated the predictive value of abdominal aortic calcification (AAC) for the presence of significant coronary artery disease (CAD) in dialysis patients. By applying a previously validated scoring system, AAC was quantified using abdominal X-ray and subsequently, the relationship between the AAC score and the presence of CAD on a CT-angiography was explored. This study demonstrated that the extent of AAC, is predictive of the presence of significant CAD. Thus, by using this technique, dialysis patients at high risk of CAD can be identified in a relatively cheap and non-invasive way.

Part 2: Complications related to ICD therapy

The ICD has become an accepted treatment modality for the prevention of SCD in selected patient groups according to the current guidelines. However, in patients with kidney disease, an increased ICD- related complication rate has been reported in a limited number of studies. In **Chapter VI** of the current thesis, the link between ICD-

related complications and renal function was explored in a population of 3147 device recipients. Patients with an $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ showed a higher event rate for hematoma, pneumothorax and infection as compared to patients without chronic kidney disease. After adjusting for possible confounders, however, kidney dysfunction was only shown to be an independent predictor for hematoma (OR 2.69; $p=0.04$). On the other hand, the high burden of risk-factors associated with device complications present in patients with kidney dysfunction was shown to play an important role as well, as was the case for infection and pneumothorax. This study showed that while complications associated with ICD implantation are frequent in patients with kidney disease, traditional risk factors can help to identify the specific patients at risk for ICD related complications.

In the final chapter of this thesis (**Chapter VII**) we evaluated the long-term performance of epicardial LV-leads in 216 adult cardiac resynchronization therapy (CRT) recipients. Epicardial leads are implanted during a stand-alone procedure or in combination with other cardiothoracic procedures and placed on the LV free wall. In this study we demonstrated that epicardial LV-leads have an excellent long-term performance. Furthermore, retaining part of the epicardial lead after device infection had limited long-term clinical implications for the patients. Thus, epicardial leads appear to be a feasible alternative to transvenous leads in selected patients and may therefore be beneficial in patients with a high risk for device infection, such as patients with ESRD.

Conclusions and future perspectives

The prognosis of patients suffering from ESRD necessitating dialysis treatment is extremely poor, with an annual death rate of ~20%. The majority of these patients die from acute cardiovascular causes, suggesting that timely treatment of CVD could significantly increase the survival in this population. One of the key elements in the prevention of cardiovascular mortality in dialysis patients is the early detection of individuals at risk.

The current thesis shows that in clinically stable dialysis patients, cardiac specific troponins might be of use in the detection of LVH and systolic dysfunction. Moreover, an abdominal X-ray as well as sKlotho measurements can be used to predict the presence of significant CVD in this population. Furthermore, the potassium concentrations in the dialysis fluid as well as the amount of extracted volume during dialysis treatment predict the risk for atrial fibrillation. Thus, using these simple, non-invasive screening tools, we can detect those dialysis patients at risk for CVD. In the future, these and other markers might be utilized to construct a risk-stratification score, facilitating the identification of dialysis patients that may benefit from more invasive diagnostic and therapeutic interventions.

One of the therapeutic interventions that could have a large impact on the survival of dialysis patients is the implantation of an ICD. The ongoing ICD-2 trial, investigates the benefit of prophylactic ICD implantation in clinically stable dialysis patients without left ventricular failure. In the near future, this study will demonstrate whether or not an

ICD is beneficial in the prevention of SCD in dialysis patients. Moreover, this study will provide new insights in the different types of fatal and non-fatal arrhythmias that occur in this population and inform us on ICD safety in dialysis patients.

Regarding ICD safety in patients with CKD, the current thesis already provided some novel information by showing that while the risk of hematoma after ICD placement definitely increased with a declining renal function, other device-related complications such as infection were not independently associated with CKD itself, but with other risk factors for device complications, present in abundance in dialysis patients.

Another intervention that might be beneficial in patients with ESRD is the development of new dialysis regimes. Paradoxically, the HD procedure which is crucial for the prolongation of life in patients with ESRD, appears to be one of the instigators of cardiovascular mortality as well. The removal of large volumes of fluid as well as large quantities of potassium during the HD procedure can induce arrhythmias, as shown in the current thesis. Thus, changes in the dialysis treatment such as more frequent or prolonged dialysis treatment or nocturnal HD might be beneficial in patients with ESRD. However, future studies on this topic are needed.

The population of dialysis patients is a group with high mortality and substantial comorbidity. Therefore, this group of patients is often not the easiest patient population to treat. However, with the current thesis we aimed to show that several non-invasive tests can be used to provide insight in the cardiovascular morbidity in this group. Furthermore, while the complication rate related to preventive actions such as ICD implantation is indeed increased in dialysis patients, a low GFR should not be the sole reason to withhold treatment in these patients. Accurate risk stratification scores in patients with ESRD are paramount to guide clinical decision making, improve patient prognosis and provide opportunities for personalized medicine.

NEDERLANDSE SAMENVATTING, CONCLUSIES EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Het doel van dit proefschrift was het identificeren en analyseren van dialyse patiënten met een hoog risico op plotse hartdood alsmede het onderzoeken van het mogelijk voordeel van een implanteerbare cardioverter defibrillator (ICD) in deze populatie. De ICD-2 studie, een nog lopende gerandomiseerde gecontroleerde studie ontworpen om de mogelijke voordelen van een profylactische ICD bij dialyse patiënten te onderzoeken, vormt de hoeksteen van het huidige proefschrift. Alle patiëntengegevens welke verzameld zijn gedurende het screeningsprotocol van deze studie hebben unieke gegevens opgeleverd omtrent cardiovasculair lijden in dialyse patiënten, wat geholpen heeft nieuwe inzichten te verkrijgen in de dynamische relatie tussen het hart en de nieren. Het huidige proefschrift is verdeeld in twee delen; het eerste deel gaat in op de identificatie van dialyse patiënten met een hoog risico op plotse hartdood, terwijl het tweede deel de mogelijke risico's beschrijft van een ICD.

In de introductie van dit proefschrift (**Hoofdstuk I**) is een samenvatting gegeven van de mechanismen die ten grondslag liggen aan de hoge incidentie van plotse hartdood in patiënten met eindstadium nierfalen. Ischemische hartziekte is een belangrijke risicofactor voor plotse hartdood in dialysepatiënten en de incidentie hiervan is veel hoger dan in de algehele populatie. Linker ventrikel hypertrofie is eveneens een sterke voorspeller voor plotse hartdood die reeds ontstaat in een vroeg stadium van nierfalen en die verergert bij verslechtering van de nierfunctie. Verder zijn er diverse mechanismen die specifiek bij dialysepatiënten een rol spelen in het ontstaan van plotse hartdood, zoals toegenomen vasculaire calcificaties, afwijkingen van het mineraal metabolisme, sympathicus overactiviteit en een pro-arrhythmogene rol van de dialyseprocedure zelf. Er zijn reeds diverse therapieën onderzocht om plotse hartdood in dialysepatiënten te voorkomen, met overwegend teleurstellende resultaten.

Deel 1: Identificeren van dialyse patiënten met een hoog risico op cardiovasculair lijden

In **Hoofdstuk II** is de mogelijke pro-arrhythmogene rol van de dialyseprocedure onderzocht door de relatie tussen de start van een episode van atrium fibrilleren (AF) te relateren aan de timing van de dialyseprocedure. Bij 40 dialyse patiënten die geïnccludeerd zijn in de ICD-2 studie en welke lootten voor een ICD, werd de interne ritmeregistratie van de ICD geraadpleegd om te onderzoeken of er AF was opgetreden en zo ja, op welk tijdstip AF exact begon. Er werd AF geobserveerd in 14 van de 40 patiënten (35%) en er werd een duidelijke relatie tussen AF en de dialyseprocedure gezien. AF kwam vaker voor op dagen waarop hemodialyse plaatsvond en met name gedurende de dialyseprocedure. Gezien deze duidelijke relatie met de dialyseprocedure, lijkt volumeoverbelasting een onwaarschijnlijke verklaring te zijn voor het frequente

voorkomen van AF bij dialysepatiënten. Een meer waarschijnlijke verklaring voor de hoge incidentie van AF is intravasculaire ondervulling en/of een lage kaliumconcentratie aan het einde van de hemodialyse procedure. Deze bevindingen kunnen helpen om de pathofysiologie van AF in dialysepatiënten op te helderen en dialysepatiënten met een hoog risico op AF in een vroeg stadium te vinden. Ten slotte zijn de bevindingen verder bewijs van de pro-arrhythmogene rol van de dialyseprocedure.

Gezien de hoge incidentie van cardiovasculair lijden in dialysepatiënten en de verhoogde mortaliteit en morbiditeit die hiermee zijn geassocieerd zijn toegankelijke bio-markers voor het identificeren en kwantificeren van cardiovasculair lijden in deze patiënten van groot belang. In het huidige proefschrift worden verscheidene bio-markers beschreven. In **Hoofdstuk III** is de waarde van cardio-specifieke troponine-T (cTnT) en troponine-I (cTnI) onderzocht als bio-marker voor de aanwezigheid en ernst van cardiovasculair lijden in dialysepatiënten. cTnT en cTnI werden gemeten door middel van testen met hoge gevoeligheid in 154 klinisch stabiele dialysepatiënten die geïnccludeerd zijn in de ICD-2 studie. Terwijl de waarde van serum cTnT hoger was dan het 99^{ste} percentiel van de gezonde populatie in 98% van de patiënten, was dit slechts het geval in 20% van de patiënten wanneer de cTnI test gebruikt werd. Daarnaast was cTnI significant sterker geassocieerd met linker ventrikel massa en linker ventrikel functie dan cTnT. Daarbij bleek dat cTnI niet geassocieerd was met de renale restfunctie terwijl dit bij cTnT wel het geval was. Gebaseerd op deze resultaten lijken cardiale troponines effectieve bio-markers voor het aantonen van cardiovasculair lijden in dialysepatiënten, waarbij cTnI superieur lijkt te zijn aan cTnT in klinisch stabiele dialyse patiënten.

Een andere bio-marker voor het identificeren van cardiovasculair lijden in dialyse patiënten die veel aandacht heeft gekregen in de afgelopen jaren is het oplosbaar Klotho (sKlotho). Als receptor voor FGF-23 speelt Klotho een cruciale rol in het calciumfosfaat metabolisme en er werd zelfs gedacht dat sKlotho mogelijk de ontbrekende schakel is in de nadelige relatie tussen eindstadium nierfalen en cardiovasculair lijden. In **Hoofdstuk IV** van dit proefschrift is de relatie onderzocht tussen sKlotho en cardiovasculair lijden in de ICD-2 populatie. Echter, in tegenstelling tot onze eigen hypothese en diverse pre-klinische studies, werd er geen onafhankelijke associatie gevonden tussen sKlotho en cardiovasculair lijden in het huidige cohort dialysepatiënten. Dit zou mogelijk verklaard kunnen worden doordat patiënten met eindstadium nierfalen reeds langdurig blootgesteld zijn aan een omgeving die predisponeert voor vasculaire calcificaties. Tevens zou de overvloed aan factoren die cardiovasculair lijden stimuleren bij dialysepatiënten, de voordelen van sKlotho kunnen overschaduwen. Het is echter ook mogelijk dat sKlotho simpelweg geen onafhankelijke invloed heeft op cardiovasculair lijden in dialysepatiënten. Een rol voor sKlotho als bio-marker is hiermee zeker niet uitgesloten, maar een direct cardio-protectief effect van sKlotho lijkt onwaarschijnlijk.

In het laatste hoofdstuk van deel 1 van dit proefschrift (**Hoofdstuk V**) is de voorspellende waarde van abdominale aortacalcificatie onderzocht voor de aanwezigheid van significant coronarialijden in dialysepatiënten. In het totaal werden 90 patiënten onderzocht welke allen reeds geïnccludeerd waren in de ICD-2 studie. Gebruik makend van een eerder gevalideerd score systeem werd abdominale aortacalcificatie gescoord op een abdominale röntgenfoto. De relatie tussen deze score en coronarialijden zoals gemeten door middel van CT-angiografie werd vervolgens onderzocht. Deze studie toont aan dat de mate van abdominale aortacalcificatie voorspellend is voor de aanwezigheid van significant coronarialijden. Door middel van deze score kunnen dialyse patiënten met een hoog risico voor coronarialijden geïdentificeerd worden op goedkope en niet-invasieve wijze.

Deel 2: Complicaties geassocieerd met ICD therapie

De ICD is een geaccepteerde therapie voor het voorkomen van plotse hartdood in bepaalde patiëntenpopulaties. Echter in patiënten met nierfalen wordt een verhoogde incidentie van met ICD gerelateerde complicatie gemeld in een beperkt aantal studies. In **Hoofdstuk VI** van het huidige proefschrift is de relatie tussen met ICD gerelateerde complicaties en nierfunctie verder onderzocht in een populatie van 3.147 ICD dragers. Patiënten met een $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ lieten een verhoogde incidentie zien van hematoomvorming, pneumothorax en infectie ten opzichte van patiënten zonder nierfunctiestoornissen. Na correctie voor confounders bleek echter dat alleen hematoomvorming onafhankelijk geassocieerd was met nierfunctiestoornissen. Anderzijds lijkt het veel voorkomen van risicofactoren geassocieerd met ICD complicaties in patiënten met nierfalen eveneens een belangrijke rol te spelen in het risico op complicaties. Dit onderzoek laat zien dat terwijl complicaties geassocieerd met ICD implantatie frequent voorkomen in patiënten met nierfalen, traditionele risicofactoren ook een belangrijke rol spelen in het identificeren van patiënten met een hoog complicatierisico.

In het laatste hoofdstuk van dit proefschrift (**Hoofdstuk VII**) is het lange termijn functioneren van epicardiale linker ventrikel draden onderzocht in 216 volwassen cardiale resynchronizatie therapie (CRT) dragers. Epicardiale draden worden geïmplanteerd gedurende een op zichzelf staande procedure of in combinatie met andere cardiothoracale ingrepen. Tijdens een dergelijke ingreep wordt de epicardiale draad op de vrije wand van de linker ventrikel geplaatst. Aangezien de epicardiale draden niet transveneus geplaatst worden, zijn ze mogelijk geassocieerd met een lager risico op infecties dan transveneuze draden. In het huidige onderzoek werd aangetoond dat epicardiale linker- ventrikel-draden een uitstekend lange-termijn functioneren hebben. Daarnaast blijkt het deels achterlaten van een epicardiale draad bij een infectie van het systeem beperkte klinische implicaties te hebben voor de patiënt. Een epicardiale draad lijkt dan ook een goed alternatief te zijn voor een transveneuze linker ventrikel draad in bepaalde patiëntengroepen en zou daarmee mogelijk voordelig zijn voor patiënten met een hoog risico op infecties, zoals patiënten met nierfalen.

Conclusies en toekomstperspectieven

De prognose van dialysebehoefte patiënten is zeer slecht, met een jaarlijkse mortaliteit van ongeveer 20%. De meerderheid van deze patiënten overlijdt door een acute cardiovasculaire oorzaak, wat suggereert dat tijdige behandeling van cardiovasculair lijden een significante toename van overleving zou kunnen bewerkstelligen in deze populatie. Daarom is vroege detectie van hoog-risico patiënten een van de sleutelstukken in de preventie van cardiovasculaire mortaliteit in dialyse patiënten.

Het huidige proefschrift laat zien dat in klinisch stabiele dialysepatiënten, cardiaal-specifieke troponines gebruikt kunnen worden in het detecteren van linker ventrikel hypertrofie en systolische dysfunctie. Daarnaast kan een abdominale röntgenfoto of een sKlotho bepaling gebruikt worden om de aanwezigheid van significant coronarialijden te voorspellen. Verder kan het risico op atriumfibrilleren ingeschat worden op basis van de kaliumconcentratie in het dialysaat en/of het dialysevolume. Door gebruik te maken van deze simpele, niet invasieve hulpmiddelen kunnen dialysepatiënten met een hoog risico voor cardiovasculair lijden vroegtijdig gedetecteerd worden. Mogelijk kunnen deze en andere hulpmiddelen in de toekomst gebruikt worden om een risicostratificatie score te maken, waarmee dialyse patiënten die baat hebben bij meer invasieve diagnostiek en therapie vroegtijdig geïdentificeerd kunnen worden.

Een van de therapeutische interventies die mogelijk een groot effect kan hebben op de overleving van dialysepatiënten is de ICD. De ICD-2 studie onderzoekt het voordeel van een profylactische ICD in klinisch stabiele dialysepatiënten zonder linker ventrikel falen. In de nabije toekomst zal deze studie ons leren of een ICD effect heeft op de mortaliteit van dialyse- patiënten. Daarnaast zal deze studie nieuwe inzichten brengen in de verscheidene soorten fatale en niet fatale ritmestoornissen die vóórkomen in deze populatie evenals nieuwe inzichten in de veiligheid van een ICD in dialysepatiënten.

Aangaande deze veiligheid geeft het huidige proefschrift reeds enkele nieuwe inzichten door aan te tonen dat het risico op hematoomvorming weliswaar verhoogd is in patiënten met een nierfunctiestoornis, maar dat andere complicaties zoals het ontstaan van een pneumothorax of infectie niet onafhankelijk geassocieerd zijn met nierfalen.

Een andere interventie die mogelijk heilzaam is voor patiënten met eindstadium nierfalen is de ontwikkeling van nieuwe dialyseschema's. Het is paradoxaal dat de dialyseprocedure die cruciaal is voor het verlengen van het leven van de dialysepatiënt, tevens één van de oorzaken is van cardiovasculaire mortaliteit. Het verwijderen van grote hoeveelheden vocht en kalium uit het lichaam gedurende de hemodialyse procedure blijkt een pro-arrhythmogene werking te hebben, zoals ook aangetoond is in het huidige proefschrift. Aanpassingen in de dialysebehandeling zoals meer frequente, langere of nachtelijke hemodialyse procedures zouden dan ook gunstige effecten kunnen hebben op patiënten met nierfalen. Aanvullende studies zijn zeker nodig op dit gebied.

De populatie van dialysepatiënten is een groep met een hoge mortaliteit en een overvloed aan co-morbiditeit. Daarom is het vaak niet de makkelijkste patiëntenpopulatie om te behandelen. Echter, in het huidige proefschrift hebben wij getracht om aan te tonen dat verscheidene minimaal-invasieve methodes gebruikt kunnen worden om inzicht te verkrijgen in de morbiditeit van deze groep. Daarnaast zou de aanwezigheid van een lage GFR zeker niet de enige reden moeten zijn om af te zien van preventieve therapieën zoals een ICD implantatie, ondanks het verhoogde risico op infectie. In de toekomst zijn meer uitgebreide risico stratificatie scores noodzakelijk in dialysepatiënten om ons klinisch handelen te leiden, de prognose van patiënten te verbeteren en om geïndividualiseerde zorg mogelijk te maken.

