

Diplomarbeit

**Retrospektive Evaluierung der kardiovaskulären
Risikostratifizierung bei Nierentransplantation**

eingereicht von

Francesca Ionita

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin, klinische Abteilung für Nephrologie

unter der Anleitung von

Ass. Dr. med. András Tamás Deák

und

Ao.Univ.-Prof. Dr.med. univ. Sabine Zitta

Graz, am 05. Juli 2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05. Juli 2018

Francesca Ionita eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir mein Studium ermöglicht haben und mir immer beiseite gestanden sind.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Ass. Dr.med. András Tamás Deák und meiner Betreuerin Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Sabine Zitta, die meine Arbeit durch ihre persönliche und fachliche Hilfe und Unterstützung möglich gemacht haben. Weiters möchte ich mich bei Fr. Barbara Küberl und Fr. Viktoria Trunk bedanken, die mir beim Sammeln der Daten eine große Hilfe waren.

Ebenfalls möchte ich mich bei allen beteiligten Personen der Universitätsklinik für Nephrologie Graz bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Partner und meinem Freundeskreis bedanken, die mich während meines Studiums begleitet haben und mich nicht nur emotional unterstützt haben, sondern auch mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind.

Zusammenfassung

Hintergrund: Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Mortalität. Deshalb muss bei Kandidatinnen und Kandidaten für eine geplante Nierentransplantation (NTX) mit CKD ein gründliches Screening durchgeführt werden, um mögliche kardiovaskuläre Komplikationen nach der Transplantation zu vermeiden. 2007 taten sich alle österreichischen Transplantationszentren zusammen und beschlossen einen Konsensus, der eine uniforme, österreichweite Empfehlung zur kardiovaskulären Voruntersuchung gibt, um das post-transplant kardiovaskuläre Outcome zu verbessern. Die Auswirkungen dieses im Konsensus beschlossenen kardiovaskulären Screenings auf das kardiovaskuläre Outcome nach der NTX wurden bisher noch nicht untersucht.

Ziel: In dieser monozentrischen retrospektiven Analyse wurden 537 Patientinnen und Patienten, die zwischen 2003 und 2014 an der Medizinischen Universität Graz nierentransplantiert wurden, untersucht, um die Auswirkungen des Konsensus auf das kardiovaskuläre Outcome erfassen zu können.

Methoden: Die Patientinnen und Patienten wurden in zwei Kohorten aufgeteilt: Patientinnen und Patienten, die vor dem Konsensus (2003-2008) und nach dem Konsensus (2009-2014) nierentransplantiert wurden. Die Kohorten wurden dann untereinander auf post-transplant kardiovaskuläre Mortalität und die Rate der kardiovaskulären Events (akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen Herzversagen) in einem Follow-Up von 2 Jahren nach der NTX miteinander verglichen

Ergebnisse: Es wurde festgestellt, dass es nach dem Konsensus zu einer signifikanten Zunahme an durchgeführten Herz-CTs und diagnostischen Koronarangiographien kam, die Zahl an diagnostizierten KHK jedoch gleich blieb. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von kardiovaskulären Events zwischen den beiden Kohorten festgestellt werden, dennoch zeigte sich die tendenziell eine Abnahme nach dem Konsensus. Es konnte eine signifikante Abnahme in der Gesamt-Mortalität nach dem Konsensus beobachtet werden.

Diskussion: Der Konsensus hat das Screening zwar „invasiver“ gemacht, dennoch blieb die Anzahl der diagnostizierten KHK gleich. Folglich kann die Abnahme an kardiovaskulärer Events bzw. Mortalität nicht auf die Einführung des Konsensus, sondern auf andere Faktoren wie Therapie, Immunsuppression und erhöhte Anzahl von Lebendspenden, zurückgeführt werden. Aufgrund einer zu geringen Fallzahl an

kardiovaskulären Events konnte keine Regressionsanalyse zur Auswertung durchgeführt werden. Deswegen wird das Durchführen einer multizentrischen Studie empfohlen.

Abstract

Background: Patients with chronic kidney disease (CKD) have a dramatically increased risk for cardiovascular diseases (CVD) and cardiovascular mortality. Therefore, those CKD patients, who are candidates for kidney transplantation (KT), are carefully screened before KT to avoid possible immediate post-transplant cardiovascular complications. In 2007 all Austrian kidney transplantation centres accepted a consensus of comprehensive cardiovascular screening program prior to kidney transplantation with the purpose to improve post-transplant cardiovascular outcome. The evaluation, whether this uniformed cardiovascular screening program has achieved its goal, is still lacking. Therefore, we designed a single-centre, retrospective observational analysis of 537 patients, who underwent kidney transplantation between 2003-2014 at Medical University of Graz. It aims to evaluate the clinical impact of the 2007-consensus on cardiovascular outcomes after KT.

Methods: We divided the patients in two 5-year cohorts: patients transplanted before and after publication of the consensus (2003-2007 and 2008-2012 respectively) and compared post-transplant cardiovascular mortality and the rate of cardiovascular events (acute coronary syndrome, stroke, hospitalization for heart failure) in a follow-up of 2 years after kidney transplantation. We also intended to examine, if the consensus triggered specific change of trends in cardiovascular screening prior to transplantation.

Results: A significant difference between the cohorts regarding the incidence of cardiovascular events could not be found. Still, a tendency for decreasing incidence of cardiovascular events has been observed after the consensus. Additionally, a significant decrease of all-cause mortality after the consensus has been found. The consensus led to a significant increase of performed cardiac CTs and diagnostic CAGs, but the number of diagnosed CAD remained unchanged. The number of living donations increased significantly after the consensus.

Discussion: The consensus led to a more invasive cardiovascular screening, but the number of diagnosed CAD remained unchanged. Consequently, the decrease of the cardiovascular mortality is not the result of the consensus, but more plausible of factors like improved therapy, immunosuppression and the increased number of living donations. There were too few cases of cardiovascular events to perform a regression analysis, therefore we recommend a multicenter study for further investigation.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung	1
1.1 Die Niere	1
1.2 Chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease- CKD)	1
1.2.1 Definition und Klassifikation	1
1.2.2 Ätiologie.....	2
1.3 Chronische Niereninsuffizienz und erhöhtes CV-Risiko	3
1.3.1 Konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren bei CKD.....	4
1.3.2 Nicht-traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren bei CKD.....	5
1.3.3 CKD und Atherosklerose	9
1.3.4 CKD und Arteriosklerose	9
1.3.5 CKD und linksventrikuläre Hypertrophie	10
1.4 Nierentransplantation und kardiovaskuläres Risiko.....	11
1.4.1 NTX und Myokardinfarkt.....	12
1.4.2 NTX und Herzversagen.....	12
1.4.3 NTX und Arrhythmie	13
1.4.4 Risikofaktoren für das Auftreten von CVD bei NTX	13
1.5 Kardiovaskuläres Screening für NTX-Kandidatinnen und NTX-Kandidaten in Österreich	14
1.5.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	17
1.6 Ziel der Diplomarbeit	20
2 Material und Methoden	20
2.1 Patientinnen- und Patientenkollektiv.....	20
2.1.1 Einschlusskriterien	21
2.2 Ausschlusskriterien.....	21

2.2.1	Statistik	21
2.2.2	Baseline-Charakteristiken.....	21
2.2.3	Evaluierung des kardiovaskulären Screenings und post-Transplant MACE...	22
2.2.4	Ethikkommissionsvotum	24
3	Ergebnisse – Resultate.....	24
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation	24
4	Diskussion	32
4.1	Literaturvergleich	32
4.2	Limitationen der Studie	35
4.3	Fazit	36
5	Literaturverzeichnis	37

Glossar und Abkürzungen

ACEi	ACE-Hemmer
ACS	akutes Koronarsyndrom
ARB	Angiotensin II-Rezeptorblocker
AP	Angina Pectoris
ASCVD	atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen
BMI	Body Mass Index
CABG	Koronararterien-Bypass
CACS	Koronarkalziumscore
CAD	Koronare Herzkrankheit
CAG	Koronarangiographie
CCT	Herz-Computertomographie
CHF	Herzversagen
CKD	chronische Niereninsuffizienz
CMV	Humanes Cytomegalie Virus
CRP	c-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CV	kardiovaskulär
CVD	kardiovaskuläre Erkrankung
DM	Diabetes mellitus
DSE	Stressechokardiographie
EKG	Elektrokardiogramm
ERBP	European Renal Best Practise
ESRD	end stage renal disease
FGF-23	Fibroblast Growing Factor- 23
g	Gramm

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
HCV	Hepatitis-C-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HTX	Herztransplantation
IHD	ischämische Herzerkrankung
IL-6	Interleukin-6
IN	interstitielle Nephritis
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
KT	Kidney transplant
l	Liter
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte
LTX	Lebertransplantation
LV	linksventrikulär
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
m ²	Quadratmeter
MACE	schwere kardiale Komplikationen
MBD	Mineral bone disorder
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäure
mmol	Millimol
MPS	Myokardszintigraphie

NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NTX	Nierentransplantation
ÖDTR	Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister
pAVK/PAD	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PN	Pyelonephritis
PNTX	Pankreastransplantation
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTDM	Post-Transplant-Diabetes mellitus
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SN	Schrumpfniere
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
T-ASS	Thrombo-ASS
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
VSMC	vaskuläre glatte Muskelzellen
zAVK	zerebrale arterielle Verschlusskrankheit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der zugrundeliegenden Erkrankungen der inzidenten Patientinnen und Patienten mit Nierenersatztherapie im Jahre 2013 lt. OEDTR (3).....	2
Abbildung 2: kardiovaskuläre Risikofaktoren bei CKD (9).....	4
Abbildung 3: Faktoren, die post-NTX zu erhöhtem CV-Risiko führen (59)	12
Abbildung 4: Algorhythmus für kardiovaskuläres Screening vor NTX (92).....	16
Abbildung 5: NTX-Anzahl auf Jahre aufgeteilt	24
Abbildung 6: Renale Grundleiden der Studienpopulation	26
Abbildung 7: Anzahl der durchgeführten CCT/CAG/NTX vor und nach dem Konsensus	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CKD-Stadien nach GFR lt. KDIGO-Leitlinien 2012 (3)	2
Tabelle 2: Stadien nach Albuminurie laut KDIGO-Leitlinien 2012 (3).....	2
Tabelle 3: Einfluss urämischer Toxine auf CV-Erkrankungen (10).....	6
Tabelle 4: Einteilung der Schweregrade der Koronararterienkalzifikation mittels Agatston-Score (100)	23
Tabelle 5: Mediane von Alter/BMI/Wartelistenzeit/Dialysendauer.....	25
Tabelle 6: Häufigkeit der Nierenlebendspenden	26
Tabelle 7: Häufigkeiten der Komorbiditäten im Studienkollektiv	27
Tabelle 8: Häufigkeiten der Patientinnen und Patienten mit T-ASS/ACEi/ARB/Cholesterinsenkern zum NTX-Zeitpunkt im Studienkollektiv.....	27
Tabelle 9: Häufigkeiten der diagnostizierten KHK im Studienkollektiv	28
Tabelle 10: Häufigkeiten der durchgeführten Herz-CTs mit CACS im Studienkollektiv ..	28
Tabelle 11: Häufigkeiten der durchgeführten CAG ohne/mit PTCA/CABG im Studienkollektiv.....	29
Tabelle 12: Häufigkeiten der MACE/Graft-Verluste/Mortalität/kardiovaskulären Mortalität vor und nach dem Konsensus	31
Tabelle 13: Häufigkeiten der zerebrovaskulären Events vor und nach dem Konsensus.....	31
Tabelle 14: Häufigkeiten der ACS vor und nach dem Konsensus	32
Tabelle 15: Häufigkeiten der Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz vor und nach dem Konsensus	32

1 Einleitung

1.1 Die Niere

Die paarig angelegten Nieren befinden sich zusammen mit den Nebennieren im Retroperitoneum. Beide Nieren erhalten ca. 20-25% des Herzminutenvolumens in Ruhe (ca. 1,0-1,2l Blut/min) und sind dadurch gut durchblutet (1).

Zu den Aufgaben der Nieren zählen (1):

- Entfernung wasserlöslicher Endprodukte des Eiweißstoffwechsels und anderer toxischer Substanzen
- Regulation des Volumen-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts
- Glukoneogenese und Proteinabbau
- Bildung von Erythropoietin und Kalzitriol
- Regulation des Blutdrucks durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

1.2 Chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease- CKD)

1.2.1 Definition und Klassifikation

Die Diagnose der chronischen Niereninsuffizienz wird beim Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien gestellt (2):

- Länger als 3 Monate bestehende Schädigung der Niere, bei der entweder histologisch bzw. durch Bildgebung strukturelle Veränderungen, oder andere Marker einer Schädigung (Albuminurie, Urinsediment-Veränderungen, abnormale Elektrolytwerte, NTX in der Anamnese) feststellbar sind.
- Länger als 3 Monate bestehende Verminderung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) $<60\text{ml/min/1,73m}^2$

Die Klassifizierung der CKD-Stadien erfolgt nach GFR (**Tabelle 1**) und Albuminurie (**Tabelle 2**) (2).

Tabelle 1: CKD-Stadien nach GFR lt. KDIGO-Leitlinien 2012 (3)

GFR (ml/min/1.73m ²)	Stadium	Funktionseinschränkung
>90	G1	keine
60-89	G2	geringgradig
45-59	G3a	gering- bis mittelgradig
30-44	G3b	mittel- bis hochgradig
15-29	G4	hochgradig
<15	G5	Nierenversagen

Definitionen der 5 verschiedenen CKD-Stadien (G1-G5) mit jeweiliger Funktionseinschränkung der Niere laut KDIGO-Leitlinien 2012.

CKD= chronische Niereninsuffizienz, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate

Tabelle 2: Stadien nach Albuminurie laut KDIGO-Leitlinien 2012 (3)

Albuminurie	Stadium	mg/g Kreatinin
normal (<10) bzw. minimal erhöht	A1	<30
mäßig erhöht	A3	30-300
stark erhöht	A3	>300

Definitionen der 3 Albuminurie-Stadien (A1-A3) mit jeweiligen Kreatininwerten laut KDIGO-Leitlinien 2012.

1.2.2 Ätiologie

Die wichtigsten Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz sind Diabetes mellitus und Hypertonie. Sie führen in 50% zu terminaler Niereninsuffizienz (ESRD). Auch die primäre oder sekundäre Glomerulonephritis (11%), und hereditäre Erkrankungen (vor allem die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung) können CKD auslösen (3).

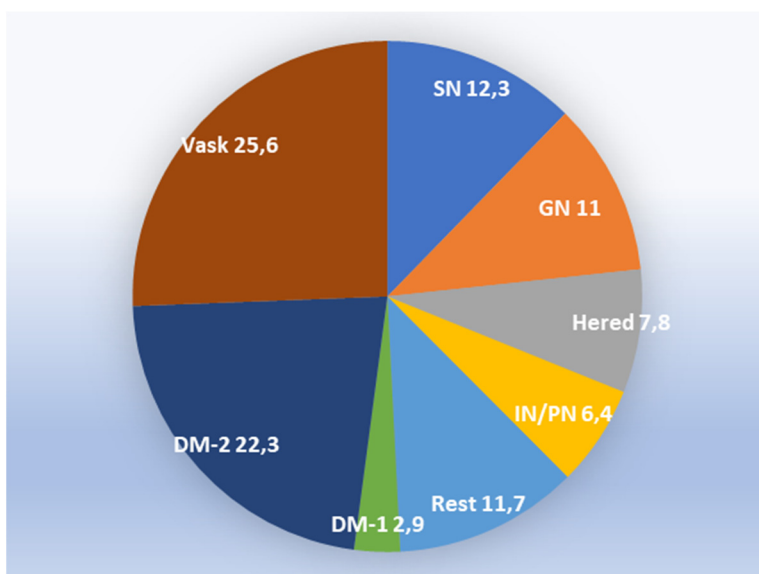


Abbildung 1: Verteilung der zugrundeliegenden Erkrankungen der inzidenten Patientinnen und Patienten mit Nierenersatztherapie im Jahre 2013 lt. OEDTR (3)

SN = Schrumpfnieren, GN = Glomerulonephrose, Hered = Hereditäre Nierenerkrankung, IN/PN = interstitielle Nephritis/Pylonephritis, DM-1 = Diabetes mellitus Typ 1, DM-2 = Diabetes mellitus Typ 2, Vask = vaskuläre Nephropathie

1.3 Chronische Niereninsuffizienz und erhöhtes CV-Risiko

Patientinnen und Patienten, die an der chronischen Niereninsuffizienz leiden, haben eine höhere kardiovaskuläre Morbidität und Sterberate im Vergleich zu Gesunden (4). Sie haben ein erhöhtes Risiko, kardiovaskuläre Events, wie z.B. Schlaganfall, Herzversagen, tödlichen/nicht-tödlichen Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod (besonders bei niedriger GFR), zu erleiden (5). Patientinnen und Patienten mit einer GFR <60 ml/min haben ein 2-16fach höheres Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Events als Patientinnen und Patienten mit einer GFR >60ml/min (5–8). CKD-Erkrankte sterben mehrheitlich an kardiovaskulären Komplikationen, bevor sie ins terminale Stadium des Nierenversagens kommen, bzw. bevor eine Nierentransplantation nötig ist (4). Zum erhöhten kardiovaskulären Risiko tragen zahlreiche unterschiedliche Faktoren bei, deren Pathomechanismus nur teilweise bekannt ist.

Wie in **Abbildung 2** gezeigt, ist das erhöhte kardiovaskuläre Risiko ein komplexes Zusammenspiel von verschiedenen Risikofaktoren, unter anderem Atherosklerose, Arteriosklerose und linksventrikulärer Hypertrophie (9). Bei CKD-Erkrankten spielen nicht nur konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, etc. eine Rolle, sondern auch Risikofaktoren, die hauptsächlich bei CKD-Erkrankten vorkommen, wie z.B. Urämie, CKD-MBD, Anämie, etc. tragen zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei. Zusätzlich können oxidativer Stress und chronische Inflammation zum erhöhten kardiovaskulären Risiko beisteuern (5, 10).

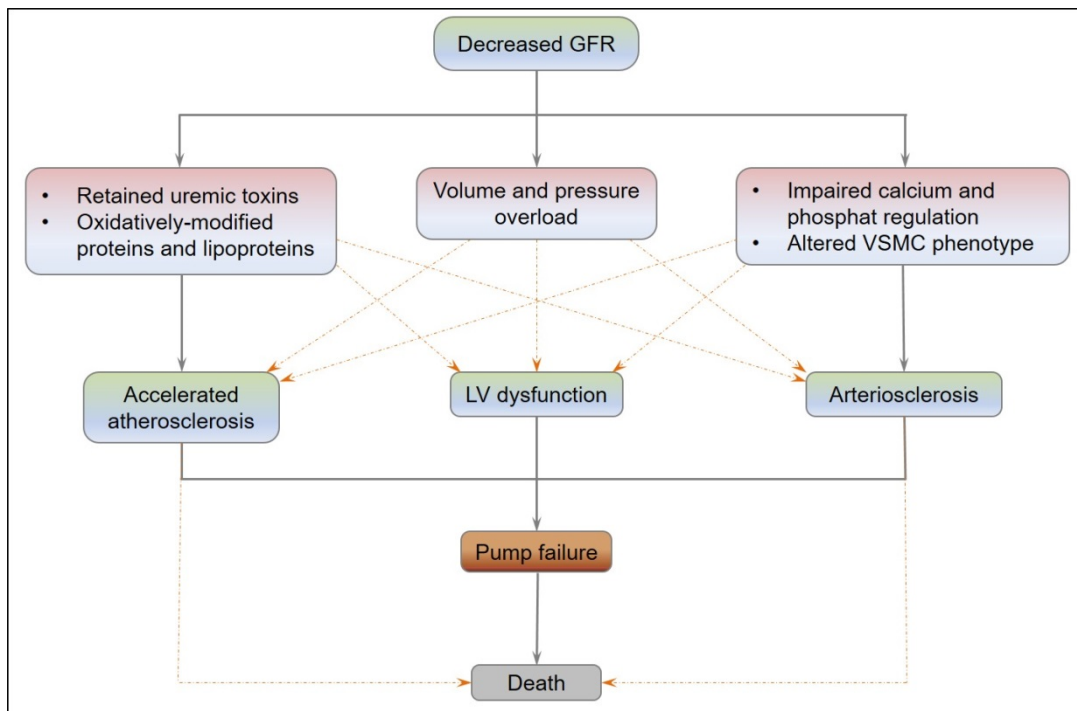


Abbildung 2: kardiovaskuläre Risikofaktoren bei CKD (9)

Schematische Darstellung der pathophysiologischen Vorgänge bei CKD, die zu Atherosklerose, Arteriosklerose und linksventrikuläre Dysfunktion führen. Grafik wurde von Tangri et al. adaptiert und modifiziert (9).

1.3.1 Konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren bei CKD

1.3.1.1 Hypertonie

Die Hypertonie stellt ein häufiges Phänomen bei der chronischen Niereninsuffizienz dar. Je fortgeschrittener das Stadium der chronischen Niereninsuffizienz ist, desto wahrscheinlicher leiden die Patientinnen und Patienten auch an einem chronisch erhöhten arteriellen Blutdruck. Bei einer GFR von $<30\text{mL}$ beträgt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Hypertonie sogar 90%. Die chronische Niereninsuffizienz und die Hypertonie beeinflussen sich gegenseitig (4). Durch die Niereninsuffizienz kommt es zur interstitiellen Schädigung, arteriellen Gefäßsteifigkeit und Hypervolämie. Diese Faktoren führen zu einer Aktivierung des RAAS-Systems, das bekanntlich den Blutdruck hebt (11). Der chronisch erhöhte Blutdruck schädigt wiederum die Nierengefäße, weshalb das RAAS-System wieder aktiviert wird und so zu einem Teufelskreis führt. Ist der erhöhte Blutdruck nicht gut medikamentös eingestellt, führt das auch in frühen CKD-Stadien zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und zur Verschlechterung der Nierenfunktion. Deswegen ist bei chronischer Niereninsuffizienz eine früh angesetzte und adäquate Behandlung der Hypertonie essentiell für ein besseres Outcome (4).

1.3.1.2 Diabetes mellitus (DM)

Die diabetische Nephropathie ist die häufigste Ursache für ESRD. (12). Diabetikerinnen und Diabetiker haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, da sie zusätzliche Risikofaktoren, wie z.B. Proteinurie, Hypalbuminurie, etc. besitzen. Patientinnen und Patienten, die an Diabetes und CKD erkrankt sind, haben das höchste Risiko, unter den CKD-Erkrankten, kardiovaskuläre Erkrankungen zu erleiden und haben eine erhöhte Mortalität. Zusätzlich ist Diabetes häufig mit Hypertonie vergesellschaftet (4). 79% der Diabetes-Erkrankten haben bei Diagnosestellung entweder Hypertonie, oder einen abnormalen zirkadianen Blutdruckzyklus (13). Um dem erhöhten kardiovaskulären Risiko entgegenwirken zu können, müssen die Risikofaktoren für Diabetes wie z.B. Hypertonie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie adäquat kontrolliert und therapiert werden. Damit kann eine bis zu 50%ige Reduktion der mikro- und makrovaskulären Komplikationen erzielt werden (4, 14).

1.3.2 Nicht-traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren bei CKD

1.3.2.1 Urämie

Zum Krankheitsbild des chronischen Nierenversagens gehört unter anderem auch die Urämie. Die Akkumulation an urämischen Toxinen hat einen Einfluss auf die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei CKD-Erkrankten und führt zur beschleunigten Atherosklerose (10). Die urämischen Toxine schädigen die Blutgefäße, indem sie hauptsächlich folgende 4 Hauptgruppen von Zellen beeinflussen: Leukozyten, endotheliale Zellen, vaskuläre glatte Muskelzellen und Thrombozyten. Diese vaskuläre Schädigung bewirkt letztendlich atherosklerotische Veränderungen (15, 16). Beispielsweise inhibieren urämische Toxine Leukozyten und bewirken infolgedessen eine chronische Entzündung. Dadurch werden Gefäßschädigung und Atherosklerose begünstigt (17). Einen weiteren Risikofaktor für Atherosklerose stellt die durch die Toxine verstärkte Interaktion zwischen den Leukozyten und den Endothelzellen dar (18). Zusätzlich führt das urämische Milieu zu einem Anstieg von proinflammatorischen Zytokinen und in weiterer Folge zur chronischen Inflammation, die ebenfalls einen gefäßschädigenden und atherosklerotischen Effekt hat (19, 20). Urämische Toxine führen außerdem zur Beschädigung der endothelialen Zellen und letztendlich zu deren Dysfunktion und begünstigen demzufolge atherosklerotische Veränderungen (20). Urämische Toxine fördern zusätzlich die Proliferation von vaskulären glatten Muskelzellen (VSMC). Diese werden in Osteoblasten-ähnliche Zellen verwandelt, die eine Matrix von Kollagen und

Proteinen produzieren können. Aufgrund des anormalen Mineralstoffwechsels bei CKD kann diese Matrix mineralisieren, und führt so zur Verdickung und Verkalkung der Aorta (21, 22). **Tabelle 3** zeigt, dass eine Vielzahl der urämischen Toxine einen atherogenetischen Effekt besitzt (10).

Tabelle 3: Einfluss urämischer Toxine auf CV-Erkrankungen (10)

Urämisches Toxin	Atherosklerose	myokardiale Erkrankungen	Klappenerkrankungen	Arrhythmien
Advanced glycation End-Produkte	X			
Proteinoxidation-Produkte	X			
Angiogenin-DIP I	X			
β ₂ - Microglobulin	X	X		
Komplementfaktor D				
Zytokine	X	X	?	?
Dinukleotid-Polyphosphate (NpxN)				
Methylguanidin, asymmetrisches Dimethylarginin	X			
Homocystein	X			
Indoxylsulfat	X			
Leptin	X			
Oxalsäure/Oxalat	X			
p-Cresol/pcresyl- Sulfat	X			
Parathormon			X	
PAA	X			
Phosphat			X	

Die meisten urämischen Toxine begünstigen Atherosklerose. Einige begünstigen myokardiale Krankheiten und Herzklappenerkrankung. Tabelle wurde nach Moradi, Sica et al.adaptiert und modifiziert (10).

1.3.2.2 CKD- mineral bone disorder (CKD-MBD)

Bei CKD-Erkrankten kommt es zu Störungen im Kalzium- und Phosphathaushalt und in weiterer Folge zu Störungen im Knochenstoffwechsel. Diese komplexen, pathophysiologischen Vorgänge werden unter dem Begriff „CKD-mineral bone disorder“ (CKD-MBD) zusammengefasst. Sie sind bereits in frühen CKD-Stadien bemerkbar und nehmen mit der Progression der Erkrankung zu (23, 24). CKD-MBD begünstigt die Entstehung von intimaler und medialer Kalzifikation und ist somit ein wichtiger Faktor für die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Bei CKD-MBD kommt es zur Hyperphosphatämie und Hypokalziämie. Dieses Ungleichgewicht entsteht unter anderem durch Calcitriol-Mangel, sekundärem Hyperparathyreoidismus und erhöhter Produktion des Wachstumsfaktors FGF-23 (23, 25).

Im Rahmen der CKD kommt es zu einem Verlust an Nephronen. In den Nephronen entsteht durch Hydroxilierung von 25-Hydroxycholecalciferol durch 1- α -Hydroxylase Calcitriol. Diese verminderte Anzahl an Nephronen und die erhöhte FGF-23-Produktion führen zum Calcitriol-Mangel (26). Calcitriol-Mangel resultiert wiederum in einer verminderten intestinalen Kalzium-Resorption und in weiterer Folge in Hypokalziämie (27). Zusätzlich verringert es die Anzahl der Vitamin-D-Rezeptoren, vor allem die der Nebenschilddrüsen-Zellen.

Sowohl der Calcitriol-Mangel, als auch die verringerte Anzahl an Vitamin-D-Rezeptoren führen aufgrund der resultierenden Hypokalziämie zu erhöhter Synthese und Sekretion vom Parathormon und zur nodulären Hyperplasie der Nebenschilddrüsen (28, 29). Nodulär-hyperplastische Nebenschilddrüsen besitzen eine verringerte Anzahl an Kalzium- und Vitamin-D-Rezeptoren, somit kommt es zu einer Störung der negativen Rückkoppelung vom Parathormon (PTH) (29).

Veränderungen im Kalzium- und Phosphathaushalt und von PTH führen bereits in frühen CKD-Stadien zu einer Erhöhung des Wachstumsfaktors FGF-23, das Osteozyten und Osteoblasten produziert wird (24, 30). FGF-23 verringert Calcitriol, das wiederum die FGF-23-Produktion stimuliert. FGF-23 inhibiert die PTH-Sekretion und PTH wiederum hat einen Effekt auf die FGF-23-Produktion in den Osteozyten (29). Tiermodelle haben zudem gezeigt, dass FGF-23 zu einer erhöhten renalen Phosphat-Reabsorption führt (31).

Im Rahmen der CKD kommt es zu einem renalen Verlust von Klotho. Klotho ist unter anderem ein Ko-Rezeptor für den Wachstumsfaktor FGF23 und ist an der Regulation der Kalzium- und Phosphat-Ausscheidung in der Niere, von PTH und von FGF-23 beteiligt (32, 33). Aufgrund der Nierenschädigung kommt es zu einer starken Verminderung der Klotho-Expression. Dies hat zur Folge, dass das negative Feedback für die Sekretion von FGF23 wegfällt und somit eine kontinuierliche Produktion von FGF-23 stattfindet (34).

In fortgeschrittenen CKD-Stadien kommt es trotz hoher PTH- und FGF-23-Werte, aufgrund unzureichender renaler Phosphatausscheidung bei Nephronen-Untergang, zur Hyperphosphatämie (35). Hyperphosphatämie vermindert das Serum-Kalzium und supprimiert die 1- α -Hydroxylase-Aktivität und führt wiederum zur Senkung von zirkulierendem Calcitriol und zur erhöhten Sekretion von PTH (36, 37).

Bei Dialyse-Patientinnen und Dialyse-Patienten kann eine Akkumulation von Aluminium in den Knochen, Nebenschilddrüsen und anderen Organen auftreten. In den Nebenschilddrüsen kann dies zu einer verminderten Sekretion von PTH, verminderten Calcitriol-Werten und somit zu einem verminderten Knochenumsatz (low turnover) führen.

Die pathophysiologischen Vorgänge bei CKD-MBD können zu renalen Osteodystrophien führen.

Die pathologischen Auswirkungen der CKD auf den Knochenstoffwechsel lassen sich in die „high turnover bone disease“, „low turnover bone disease“, und Knochenadynamie unterscheiden.

Hyperphosphatämie kann zu einer erhöhten Anzahl an Osteozyten, Osteoblasten und Osteoklasten und folglich zu einer „high turnover bone disease“ führen. Es kommt dabei zu einem Ungleichgewicht im Knochenstoffwechsel, bei dem die Knochenresorption im Gegensatz zur Knochenbildung überwiegt und der in Osteopenie bzw. Osteoporose resultieren kann (29).

Bei dem „low turnover bone disease“ kommt es sowohl zu einer verminderten Knochenresorption, als auch zu einer verminderten Knochenbildung, wobei die Knochenresorption im Vergleich zur Knochenbildung höher ist (38). Sie wurde früher besonders bei Dialyse-Patientinnen und Dialyse-Patienten aufgrund von Aluminium-Akkumulation beobachtet. Da heutzutage Phosphatbinder auf Aluminiumbasis nicht mehr gebräuchlich sind, ist diese Form nur mehr selten anzutreffen (39). Häufiger hingegen tritt die adynamische Knochenerkrankung auf. Dabei kommt es zu einer reduzierten Osteoblasten-Aktivierung und Knochenbildung. Die genaue Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt, dennoch scheinen Faktoren wie Hypoparathyreoidismus, hohes Alter, Steroidgabe und Diabetes mellitus involviert zu sein (40, 41).

CKD-MBD begünstigt die intimale und mediale vaskuläre Kalzifikation. „Low turnover disease“ ist mit osteoblastischer Differenzierung von Gefäßzellen assoziiert und begünstigt somit die intimale Kalzifikation. Die „high turnover disease“ fördert durch die vermehrte Knochenresorption die heterotrope Mineralisation und begünstigt auf diese Weise die vaskuläre Kalzifikation (42).

Die vaskuläre Kalzifikation führt in weiterer Folge zur Gefäßsteifigkeit und Erhöhung des systolischen Blutdrucks, der Pulswellengeschwindigkeit und der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) und somit zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (34, 43).

Außerdem sind hohe FGF-23-Werte mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und häufigerem Graft-Verlust nach NTX assoziiert und begünstigen LVH, indem sie die Kardiomyozyten beeinflussen (44, 45).

1.3.2.3 Oxidativer Stress

CKD-Patientinnen und CKD-Patienten haben einen erhöhten oxidativen Stress. Durch die chronische Niereninsuffizienz haben sie einen Mangel an wichtigen Anti-Oxidantien, wie z.B. Vitamin C, Vitamin E, Selen, etc. Die pro-oxidative Aktivität ist erhöht, da auch typische Faktoren für CKD, wie z.B. höheres Alter, Diabetes, Urämie und chronische Inflammation, dazu beitragen. Auch die Hämodialyse führt zu vermehrtem oxidativen Stress. Oxidativer Stress fördert die endotheliale Dysfunktion und die Entstehung von Atherosklerose und führt wiederum zur verstärkten Proinflammation (46).

1.3.2.4 Chronische Inflammation

Bei CKD-Erkrankten sind die Werte der proinflammatorischen Zytokine erhöht. Das c-reaktive Protein (CRP), Interleukin 6 (IL-6) und der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) sind bei Patientinnen und Patienten mit den CKD-Stadien I-III höher, als bei der gesunden Bevölkerung (47). Chronische Inflammation ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen bei CKD (19, 48).

1.3.3 CKD und Atherosklerose

Unter Atherosklerose versteht man die Einlagerung von Lipiden in der Intima von arteriellen Blutgefäßen, die im Laufe der Zeit zur Plaquebildung führt. Dadurch kommt es zur Verengung der Gefäßlumina, was zu Ischämie und Perfusionsproblemen und in weiterer Folge zu Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, oder anderen kardiovaskulären Endorganschäden führen kann (5). Aufgrund der erhöhten Prävalenz von oben genannten konventionellen und nicht-konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, treten atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) verstärkt bei CKD-Patientinnen und CKD-Patienten auf (9). ASCVD ist eine der Ursachen, die zur Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen bei CKD-Erkrankten, vor allem im fortgeschrittenen Stadium, beitragen (49).

1.3.4 CKD und Arteriosklerose

In der allgemeinen Bevölkerung ist die intimale Kalzifikation durch Plaquebildung und „fatty streaks“ am häufigsten vertreten. Bei Patientinnen und Patienten mit CKD (vor allem im ESRD-Stadium), Diabetes oder hohem Alter tritt jedoch die sogenannte Mediakalzinoase am häufigsten auf (50). Dabei handelt es sich um eine konzentrische Verkalkung und Verdickung der Tunica media der Arterien. Diese Verkalkung führt zu einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit, einem erhöhten Pulsdruck und zur systolischen

Hypertonie (4). Die Versteifung der Arterien führt zu einer Abnahme der Elastizität und des Gefäßwiderstands, sodass dadurch eine erhöhte Druckbelastung auf den linken Ventrikel und Perfusionsschäden der Organe entstehen (9, 51). Die Pathophysiologie wurde noch nicht vollständig begriffen, jedoch sind erhöhter Blutdruck, endotheliale Dysfunktion und chronische Entzündung Kofaktoren, die zur Bildung von Mediakalzinose beitragen (9). Wie im **Kapitel 1.3.2.2** beschrieben, sind Störungen in der Kalzium- und Phosphatregulation aufgrund von sekundärem Hyperparathyreoidismus, sowie Veränderungen in den vaskulären medialen glatten Muskelzellen, ebenfalls Auslöser (5, 9). Der Verlust von FGF23 trägt ebenso zur vaskulären Verkalkung bei (4). Zusätzlich scheinen genetische Faktoren bei der vaskulären Kalzifikation eine Rolle zu spielen. Fetuin-A ist ein zirkulierender Inhibitor der vaskulären Kalzifikation und steht in inverser Korrelation zur Kalzifikation der Koronararterien bei Dialyse-Patientinnen und Dialyse-Patienten (52). Nicht-konventionelle Faktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, die in CKD-Erkrankten besonders prävalent sind, wie z.B. Hyperphosphatämie, Hyperhomocysteinämie, chronische Inflammation, erhöhter oxidativer Stress und erhöhte Konzentration von Endprodukten der Glykosylierung können die vaskuläre Kalzifikation beschleunigen (4, 53). Die Mediakalzinose ist bei CKD-Erkrankten ohne Diabetes und bei Diabetes-Erkrankten ohne CKD mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert (50, 54). Bei Dialyse-Patientinnen und Dialyse-Patienten wurde ebenso ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und ein erhöhtes kardiovaskuläres Morbiditätsrisiko (erhöhte koronarer Kalzifikation, Klappenkalzifikation und linksventrikulärer Hypertrophie) bewiesen (55–57).

1.3.5 CKD und linksventrikuläre Hypertrophie

Bei CKD kommt es zur erhöhten Wasser- und Salzretention, Hypertonie, Gefäßsteifigkeit und Verkalkung. Diese Faktoren führen zur ventrikulären Druck- und Volumenbelastung und folglich zur konzentrischen linkventrikulären Hypertrophie (4, 58). Ebenso kann eine Anämie die Entstehung von LVH begünstigen. LVH verursacht eine linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktion. Man vermutet, dass die systolische Dysfunktion aus dem vorzeitigen Tod der Myozyten entsteht, der durch Urämie und ischämische Herzerkrankung (IHD) begünstigt wird (4). LVH führt neben dem Myozyten-Untergang auch zu kardialer interstitieller Fibrose, Arrhythmie-Neigung und Herzversagen (9). In frühen CKD-Stadien ist die Prävalenz von LVH höher als in der Normalbevölkerung und

stellt bei Dialyse-Patientinnen und Dialyse-Patienten einen unabhängigen Faktor für den kardiovaskulären Tod dar (4).

1.4 Nierentransplantation und kardiovaskuläres Risiko

Die Nierentransplantation ist die beste Form der Nierenersatztherapie, allerdings sind nur 25% der Patientinnen und Patienten mit ESRD auch transplantationstauglich. Die Überlebensrate ist nach einem anfangs erhöhten Todesrisiko besser mit einer Nierentransplantation, als mit einer Dialyse (59). Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) sind die Hauptursache für frühzeitigen Tod bei Nierentransplantierten (60). Zwar haben nierentransplantierte Patientinnen und Patienten im Vergleich mit CKD-Erkrankten auf der Warteliste ein niedrigeres CVD-Risiko, jedoch ist es trotzdem höher als in der Normalbevölkerung (61). Herzerkrankungen sind bei 18-30% der Transplantierten Todesursache, mit der höchsten Rate während der Peritransplantationszeit (59, 62–65). Sowohl Faktoren vom Spender und Empfänger, als auch immunologische und nicht-immunologische Faktoren spielen eine entscheidende Rolle bei dem erhöhtem CV-Risiko nach einer NTX. Sie können verschiedene kardiale Morbiditäten begünstigen, die letztendlich zum kardiovaskulären Tod führen können (**Abbildung 3**).

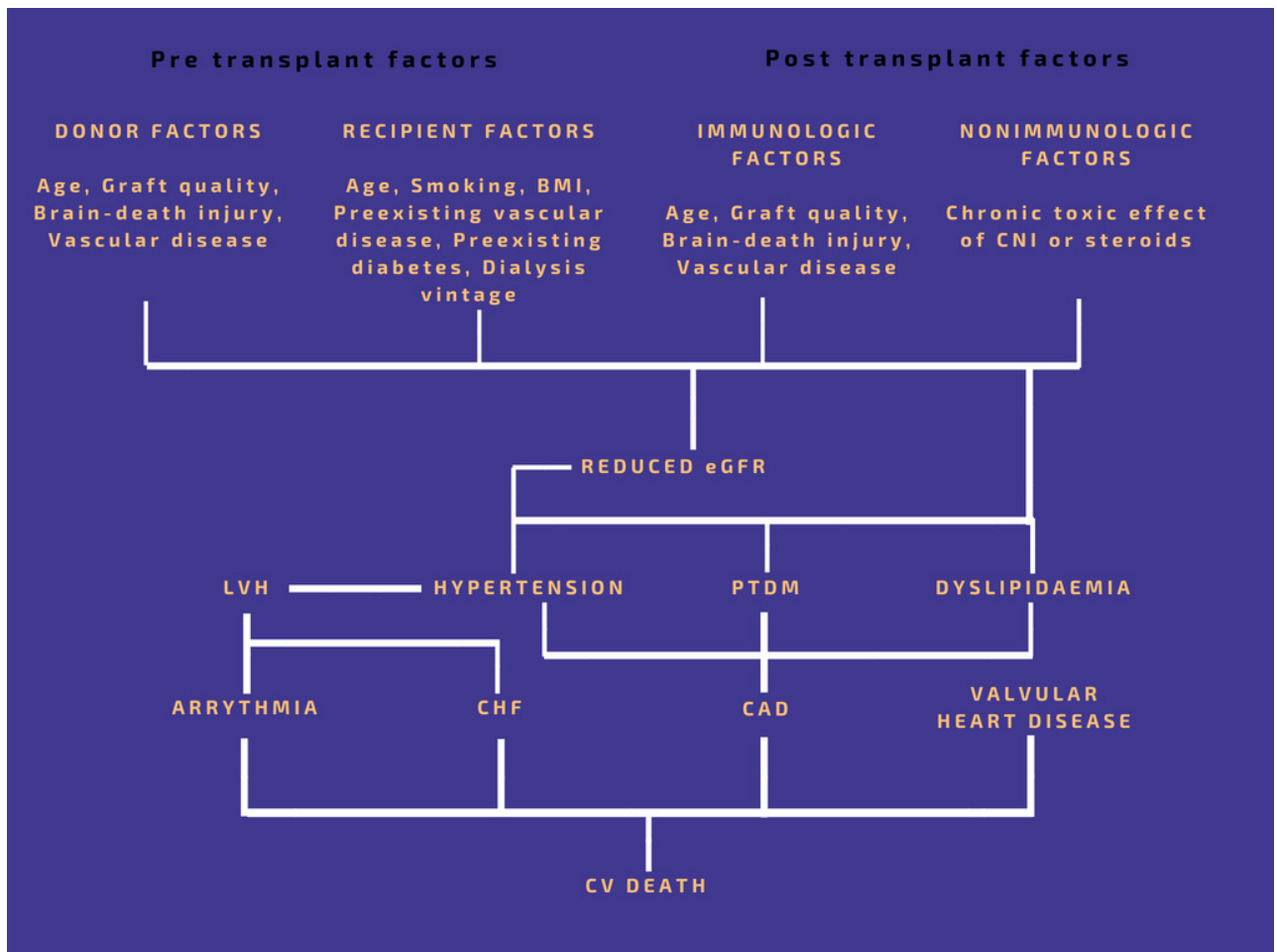


Abbildung 3: Faktoren, die post-NTX zu erhöhtem CV-Risiko führen (59)

Darstellung der Faktoren (Spender, Empfänger, immunologisch, nicht-immunologisch), die zum erhöhten CV-Risiko nach einer NTX führen. Grafik wurde nach Stoumpos, Jardine et al. adaptiert und modifiziert (59).

1.4.1 NTX und Myokardinfarkt

Nach einer NTX häufen sich vorherrschende kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Zahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund von koronarer Atherosklerose steigt (63). 11% der Nierentransplantierten haben einen Myokardinfarkt (66). Myokardinfarkt ist auch mit einer „delayed graft function“ (verspätete Graft-Funktion), Graft-Versagen und Post-Transplant-Diabetes (PTDM) vergesellschaftet. Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, vorbestehende koronare Herzkrankheit (KHK) und eine vorbestehende akute Abstoßungsreaktion beeinflussen die Myokardinfarkt-Inzidenz bei Nierentransplantierten (59, 67).

1.4.2 NTX und Herzversagen

Herzversagen (CHF) und renale Dysfunktion sind eng verbunden und beeinflussen sich gegenseitig (59). Bei Beginn der Dialyse haben 70% der Patientinnen und Patienten eine

abnormale Herzstruktur bzw. Herzfunktion (68). Zwar vermindert die Transplantation das Risiko für Herzversagen deutlich, jedoch stellt es trotzdem noch immer ein häufiges Problem nach der NTX dar (59).

1.4.3 NTX und Arrhythmie

Bei Transplantierten treten ventrikuläre Arrhythmien, besonders ventrikuläre Extrasystolen, im Vergleich zur Patientinnen und Patienten mit milden CKD, vermehrt auf (59). In einer portugiesischen Studie betrug die Zahl der Nierentransplantierten mit ventrikulären Arrhythmien 33% (69). Die ventrikuläre Arrhythmie stellt eine der Ursachen für den plötzlichen Herztod dar. Der plötzliche Herztod ist für 15% der Mortalität bei Nierentransplantierten mit guter Grafterfunktion verantwortlich (67, 70). Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes steigt im Vergleich zur Normalbevölkerung überproportional (71). Bereits geringe Verminderungen der Nierenfunktion resultieren in ein 2,5-fach höheres Risiko für das Erleiden eines plötzlichen Herztodes im Vergleich zur Normalbevölkerung (72). In der Normalbevölkerung ist der plötzliche Herztod für 15-20% der Gesamtmortalität verantwortlich (73). Bei KHK-Erkrankten macht der plötzliche Herztod 50% der Sterbefälle aus (74).

1.4.4 Risikofaktoren für das Auftreten von CVD bei NTX

Die Gründe für das Auftreten von CVD bei Nierentransplantierten sind durch konventionelle Risikofaktoren nicht vollständig geklärt. Transplant-spezifische Risikofaktoren, die die systemische Inflammation beeinflussen sind ebenso involviert, wie z.B. Graft-Abstoßung, Infektion, Nicht-insulinpflichtiger-Diabetes mellitus und die Behandlung mit Immunsuppressiva (59).

1.4.4.1 Konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren

Hypertonie ist bei 50-90% der Nierentransplantierten vertreten und wird durch verschiedene Faktoren begünstigt, wie z.B. Spender-, Empfänger-, und Transplantationsfaktoren, Immuntherapie, Grafterdysfunktion, Nierenarterienstenose und Obstruktion (75–77). Hypertonie ist die Hauptursache für den Verlust von Grafterfunktion und die Entwicklung von CVD bei Nierentransplantierten (59). Eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mmHg führt zu einem besseren Graft-Überleben und zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität (78).

Zusätzlich haben die Hälfte aller Nierentransplantierten haben LDL-Werte >2,6mmol/L und 41% von ihnen werden mit Statinen behandelt (79). Dyslipidämie tritt nach einer

NTX, aufgrund des Hyperlipidämie-fördernden Effekts von Kortikosteroiden, Cyclosporinen, Tacrolimus und mTor-Inhibitoren, häufig auf (59).

1.4.4.2 Nicht-insulinpflichtiger-Diabetes mellitus (PTDM)

Nicht-insulinpflichtiger-Diabetes mellitus (PTDM) führt zu einem erhöhten CVD-Risiko (59). Ein Drittel aller nierentransplantierten Nicht-Diabetikerinnen und Nicht-Diabetiker entwickeln eine Störung im Glukose-Stoffwechsel in den ersten 6 Monaten nach einer NTX (80). 3 Jahre nach einer NTX beträgt die Inzidenz von PTDM 24% bis 42% (63, 81). Klassische Risikofaktoren für PTDM sind z.B. Alter, Übergewicht, afroamerikanische Rasse, Familienanamnese und Störungen in der Glukosetoleranz. Zusätzlich gibt es Transplant-spezifische Risikofaktoren, wie z.B. Immunsuppressiva, HLA-Mismatch, Spendergeschlecht, Art der Nierenerkrankung und virale Infektionen (HCV, CMV) (82).

1.4.4.3 Immunsuppressiva

Kortikosteroide werden nierentransplantierten Patientinnen und Patienten für die Immunsuppression und gegen die akute Abstoßung verabreicht. Dennoch erhöhen Kortikosteroide in hoher Dosis das kardiovaskuläre Risiko (59). Es ist bekannt, dass Kortikosteroide zur Hypertonie bei Nierentransplantierten beitragen (83). Die Inzidenz der Kortikosteroid-assoziierten Hypertonie beträgt 15 % (84). Zusätzlich haben Kortikosteroide einen diabetogenen Effekt und erhöhen Triglyzerid- und LDL-Werte (83). Um die kardiovaskulären Auswirkungen der Kortikosteroide zu vermindern, werden vermehrt moderne Immunsuppressiva, wie z.B. Cyclosporin, Tacrolimus und Sirolimus eingesetzt. Jedoch tragen sie ebenso wesentlich zu kardiovaskulären Risikofaktoren bei (83). Den größten Einfluss auf die hohe Inzidenz von Hypertonie hat Cyclosporin, indem es Vasokonstriktion und eine erhöhte sympathischen Aktivität begünstigt (85–87). Tacrolimus begünstigt die Entstehung von PTDM. Sirolimus wird mit signifikanter Erhöhung der Cholesterin- und Triglyzerid-Werte assoziiert (83).

1.5 Kardiovaskuläres Screening für NTX-Kandidatinnen und NTX-Kandidaten in Österreich

Da das kardiovaskuläre Risiko für Nierenerkrankte vor und nach der NTX erhöht ist, müssen sich NTX-Kandidatinnen und NTX-Kandidaten einem kardiovaskulären Screening unterziehen, um auf die Warteliste gesetzt zu werden. Ziel dieses Verfahrens ist, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren und den Transplantationserfolg zu verbessern (62, 88). Jedoch ist es noch nicht vollständig geklärt, welche Screening-

Methoden sich am besten für die Risikostratifizierung eignen. Das Screening kann mittels invasiven und nicht-invasiven Methoden erfolgen, deren Vorhersagewert für Transplant-Kandidatinnen und Transplant-Kandidaten umstritten ist. Ein beträchtlicher Anteil der transplantierten Patientinnen und Patienten erleidet kardiovaskuläre Ereignisse, trotz negativer Ergebnisse von nicht-invasiven (Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie) und invasiven (Koronarangiographie) Tests (89). Erschwerend kommt dazu, dass CKD eine beschleunigende Wirkung auf kardiovaskuläre Erkrankungen hat und sich somit die Überwachung und Prävention problematischer gestaltet, als in der kardial erkrankten Bevölkerung, die nicht an CKD leidet (88). Ein weiteres Problem ist, dass viele Patientinnen und Patienten (vor allem Diabetikerinnen und Diabetiker) trotz fortgeschrittener kardiovaskulärer Krankheit lange asymptomatisch bleiben (90). Dennoch ist ein genaues kardiovaskuläres Work-Up (Erheben von kardiovaskulären Risikofaktoren, Durchführung eines EKG, etc.), vor der Transplantation essentiell für das Festlegen einer Niedrigrisiko-Gruppe, die ohne gründliches kardiovaskuläres Screening, wie z.B. Koronarangiographie (CAG) oder Herz-CT, sicher transplantiert werden kann.

Um obengenannte Schwierigkeiten zu überbrücken und um das kardiovaskuläre Outcome nach einer NTX zu verbessern, taten sich 2007 sich alle österreichischen Zentren zusammen und beschlossen einen Konsensus, der eine uniforme, österreichischweite Empfehlung zur Voruntersuchung gibt (91).

Die kardiovaskuläre Abklärung läuft nach dem Schema in **Abbildung 4** ab.

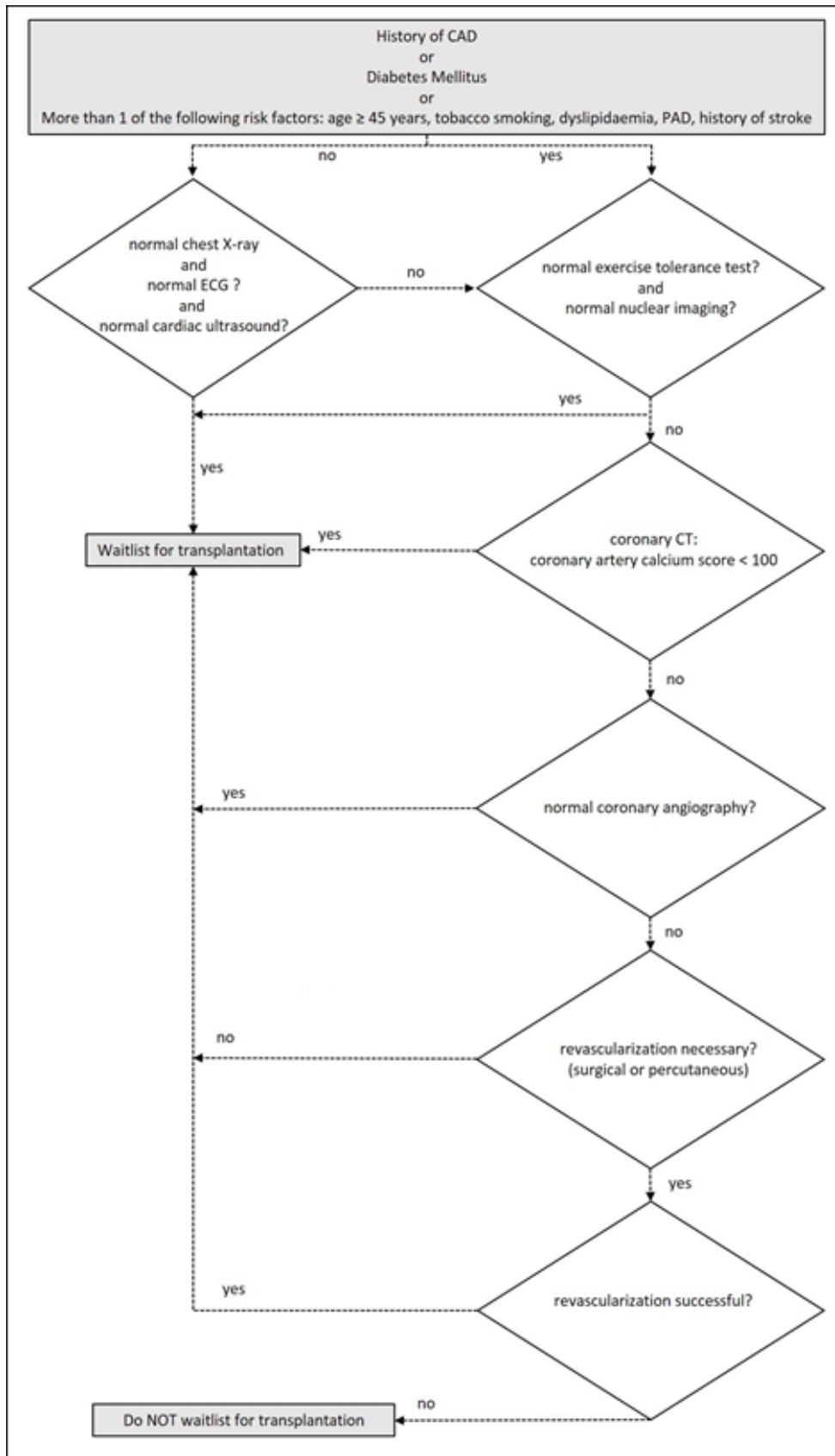


Abbildung 4: Algorithmus für kardiovaskuläres Screening vor NTX (92)

Darstellung der jeweiligen Indikationen für verschiedene kardiovaskuläre Screeningmethoden. Flowchart wurde nach den österreichischen Standards von den ERBP- Guidelines (92) adaptiert und modifiziert. CAD – coronary artery disease/KHK, PAD – peripheral artery disease/pAVK, CT – Computertomographie

1.5.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Eine genaue kardiovaskuläre Anamnese und körperliche Untersuchung sind unerlässlich, um kardiovaskuläre Erkrankungen, wie z.B. instabile Angina pectoris, rezente Myokardinfarkte, Herzversagen, Arrhythmien und Herzklappenerkrankungen, vor der NTX zu entdecken. Diese Erkrankungen sind mit hohen Raten von perioperativer kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität vergesellschaftet, und können zur Verzögerung oder zum Absagen der Transplantation führen (62). Das Erheben typischer Symptome für KHK, kann sich aber als problematisch herausstellen. Zum Beispiel sind Brustschmerzen und Ausmaß der körperlichen Belastbarkeit zwar ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen von KHK, jedoch haben Dialyse-Patientinnen und Dialyse-Patienten bei einem akuten Myokardinfarkt viel seltener Brustschmerzen, als in der Normalbevölkerung. Bei Dialyse-Patientinnen und Dialyse-Patienten tritt viel häufiger Dyspnoe beim akuten Myokardinfarkt auf. Auch können Transplant-Kandidatinnen und Transplant-Kandidaten fälschlicherweise das Vorliegen der Symptome verneinen, da sie die kardialen Symptome auf andere Ursachen, wie z.B. Reflux, schieben, oder weil sie sich, um keine Dyspnoe zu bekommen, nicht mehr belasten und somit eine negative Anamnese angeben (88). Zwar neigt der Framingham-Score dazu, bei Transplant-Patientinnen und Transplant-Patienten das kardiovaskuläre Risiko zu unterschätzen, dennoch kann das Erheben der traditionellen Framingham-Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, vorangegangene CVD-Ereignisse und positive Familienanamnese, wichtig für das Management der Transplantation und daher empfehlenswert sein (88).

1.5.1.1 Elektrokardiographie (EKG)

Die Elektrokardiographie (EKG) ist eine einfache, weit verbreitete, nicht invasive Methode, kardiovaskuläre Erkrankungen, wie z.B. KHK, Linksventrikuläre Hypertrophie, Herzrhythmusstörungen und Erregungsleitungsstörungen, aufzudecken. Ein abnormales EKG sagt einen kardialen Tod bei NTX-Kandidatinnen und NTX-Kandidaten voraus. ST-Veränderungen in Kombination mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sind mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Vorliegens von KHK assoziiert (88).

1.5.1.2 Echokardiographie

Man kann mit der Echokardiographie LVH, Herzklappenerkrankungen, pulmonale Hypertonie diagnostizieren. Noch dazu kann die Echokardiographie indirekte Hinweise für das Vorliegen von KHK aufzeigen (88).

1.5.1.3 Ergometrie

Der Nutzen der Ergometrie beim NTX-Screening ist umstritten, da andere Methoden eine größere Spezifität und Sensivität für KHK besitzen. Außerdem ist es für viele ältere Patientinnen und Patienten schwierig, die Zielherzfrequenz zu erreichen, besonders wenn sie in ihrer Mobilität eingeschränkt sind. Jedoch ist die Ergometrie bei jungen, uneingeschränkten Kandidatinnen und Kandidaten gut durchführbar und hat auch den Vorteil, dass keine Strahlenbelastung stattfindet (88).

1.5.1.4 Myokardszintigraphie (MPS)

Die Myokardszintigraphie hat eine mäßige Sensivität und Spezifität, signifikante KHK aufzudecken. Die Interpretation der Myokardszintigraphie bei CKD stellt sich als schwierig dar, da bei CKD aufgrund von erhöhten Adenosin-Werten schon eine erhöhte Perfusion der Koronararterien in Ruhe besteht. Deswegen ist die Wirkung der pharmakologischen Belastung vermindert, sodass auch der Unterschied der Radioisotop-Aufnahme in den verschiedenen Regionen des Myokards reduziert ist. Auch LVH, Diabetes und antihypertensive Medikamente, die Dialyse-Patientinnen und Dialyse-Patienten häufig einnehmen, können die Sensivität der Myokardszintigraphie negativ beeinflussen (88, 93). Zusätzlich kann die geringere Sensitivität dadurch erklärt werden, dass die Myokardszintigraphie Perfusionsunterschiede nur zwischen den unterschiedlichen Regionen erkennen kann. Folglich können durch eine balancierte Ischämie verursachte Schäden nicht detektiert werden. Außerdem muss auch die radioaktive Belastung berücksichtigt werden. Dennoch kann die Myokardszintigraphie MACE vorhersagen (88). Patientinnen und Patienten im ESRD-Stadium, bei denen durch Myokardszintigraphie ein reversibler Perfusionschaden der Koronararterien festgestellt wurde, haben ein 3fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und ein 2fach erhöhtes Risiko zu sterben, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit einem normalen Myokardszintigraphie-Befund (93).

1.5.1.5 Stressechokardiographie (DSE)

DSE ist eine beliebte Methode für das KHK-Screening. Das Risiko für MACE und die Gesamtmortalität sind bei einem abnormalen DSE-Befund erhöht (88). Jedoch ist das Darstellen von Regionen mit myokardialer Dysfunktion aufgrund von Ischämie mittels DSE bei CKD-Erkrankten problematisch (93). Um eine KHK korrekt durch DSE diagnostizieren zu können, muss die Zielherzfrequenz erreicht werden (88). Dies kann sich jedoch besonders bei CKD-Patientinnen und CKD-Patienten, die aufgrund von reduzierter

Mobilität und Flüssigkeitsungleichgewicht nur eingeschränkt belastbar sind, als schwierig erweisen. Nur 7-53% der Patientinnen und Patienten im ESRD-Stadium erreichen die Zielherzfrequenz. Noch dazu kann LVH EKG-Veränderungen verursachen, die die korrekte Interpretation erschweren (93). Dennoch hat DSE den Vorteil, dass die Strahlenbelastung wegfällt (88).

1.5.1.6 Herz-Computertomographie (CCT)

Der Grundgedanke bei der Herz-CT ohne Kontrastmittel ist, dass Dialyse-Patientinnen und Dialyse-Patienten einen erhöhten Calcium-Score haben. Dennoch ist diese für das Aufdecken von KHK bei Transplant-Kandidatinnen und Transplant-Kandidaten umstritten, da der Calcium-Score nur gering mit der okklusiven KHK korreliert (88).

1.5.1.7 Koronarangiographie (CAG)

Die CAG wird als „Gold-Standard“ für das KHK-Screening bezeichnet, obwohl ihre Überlegenheit gegenüber nicht-invasiven Methoden umstritten ist (88). Auch was die Assoziation von mittels CAG diagnostizierter KHK mit kardiovaskulären Ereignissen betrifft, gibt es unterschiedliche Ergebnisse und Ansichten (62). Zusätzlich sollte die Strahlenbelastung und die Möglichkeit einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie berücksichtigt werden (62, 88). Des Weiteren wird auch der Nutzen der transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) und des Koronararterien-Bypass (CABG) kontrovers diskutiert. Die koronare Revaskularisation vor einer NTX hat keinen Einfluss auf das Risiko der Progression und der Plaqueruptur bei anderen Stellen in den Koronararterien. Somit ist es unwahrscheinlich, dass die Revaskularisation das Risiko der kardiovaskulären Ereignisse nach einer NTX vermindert (94). Außerdem scheint die PTCA keine besseren Ergebnisse zu erzielen als eine rein medikamentöse Therapie. CABG hingegen erhöht die Überlebensrate im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie (62).

1.5.1.8 Biomarker

IL-6 ist der einzige Biomarker, der sowohl das Vorliegen von CVD anzeigt, als auch die Gesamtmortalität voraussagen kann. Deshalb ist er ein starker unabhängiger Vorhersagewert für den Outcome bei CKD-Patientinnen und CKD-Patienten. Es wird vermutet, dass es einen Zusammenhang zwischen IL-6 und dem vorzeitigen Alterungsphänotyp bei CKD-Patientinnen und CKD-Patienten gibt, der durch die urämischen Toxine verursacht wird, indem sie vaskuläre glatte Muskelzellen schädigen und phänotypische Veränderungen verursachen, die eine vaskuläre Kalzifikation, ein

Kennzeichen für das vaskuläre Altern, begünstigen. Neben IL-6 können sowohl Leukozyten, als auch TNF- α die Gesamt mortalität voraussagen. Hohe Werte von sVCAM-2 und niedrige Serum-Albumin-Werte können ebenfalls ein Hinweis auf das Vorliegen von CVD sein (95). Zudem ist der Biomarker ADMA ein unabhängiger Vorhersagewert für endotheliale Dysfunktion und schlechtes Outcome bei Dialyse-Patientinnen und Dialyse Patienten (47, 96). Des Weiteren ist Albuminurie ein wichtiger Vorhersagewert für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und ist mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie z.B. Inflammation, endotheliale Dysfunktion und Dyslipidämie assoziiert (97–99).

1.6 Ziel der Diplomarbeit

Wie oben beschrieben, sind CKD und NTX mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Das Ziel des österreichischen Konsensus 2007 ist, das kardiovaskuläre Screening zu vereinheitlichen, um ein besseres Outcome zu erzielen. Die Auswirkungen dieses Konsensus wurden bisher noch nicht ausgewertet.

Deshalb erfolgte im Rahmen dieser Diplomarbeit eine retrospektive Datenauswertung, in der die Auswirkungen des Konsensus auf die Anzahl von MACE, CAG, Herz-CT, etc. analysiert wurden.

Das primäre Endziel soll die Frage beantworten, ob der Konsensus zu einer Besserung des kardiovaskulären 2-Jahres-Outcomes geführt hat.

Nullhypothese ist, dass das im Konsensus festgelegte kardiovaskuläre Screening die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität nach einer NTX nicht verbessert.

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnen- und Patientenkollektiv

Als Erstes wurden die Patientinnendaten und Patientendaten, die im Zeitraum vom 09.01.2003-29.12.2014 am Universitätsklinikum Graz nierentransplantiert wurden, mittels MEDOCS, ÖDTR und Patientinnenakten und Patientenakten an der Klinischen Abteilung für Nephrologie erhoben. Die Patientinnen und Patienten wurden in zwei Kohorten aufgeteilt: 2003-2008 (vor dem Konsensus mit 1 Jahr Eingewöhnungszeit) und 2009-2014 (nach dem Konsensus). Die Daten wurden in einer Passwort-geschützten Excel-Datei gesammelt.

Im Zeitraum von 2003-2014 wurden 610 NTX durchgeführt. 34 wurden wegen des Alters, 44 aufgrund von Mehrorgantransplantationen und 27 aufgrund von fehlender Nachbetreuung/fehlender Daten ausgeschlossen. Somit wurde die Datenauswertung

(deskriptive Statistik, multivariate Analyse) mittels eines Datenpools von 504 NTX von 484 Patientinnen und Patienten (19x NTXII, 1x NTXIII) durchgeführt. Von den 504 NTX waren 215 vor dem Konsensus (2003-2008) und 289 nach dem Konsensus (2009-2014).

2.1.1 Einschlusskriterien

- NTX am Universitätsklinikum Graz im Zeitraum von 2003-2014
- Alter >18 Jahre
- Männer und Frauen

2.2 Ausschlusskriterien

- Mehrorgantransplantationen: Pankreastransplantation (PNTX), Herztransplantation (HTX), Lebertransplantation (LTX)

2.2.1 Statistik

Die erstellte Tabelle wurde in „IBM SPSS Statistics 23“ importiert und anonym ausgewertet.

Die statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ angenommen.

Die Häufigkeitsunterschiede zwischen den Kohorten wurden mittels Chi²-Test ausgewertet.

Bei nicht-normalverteilten metrischen Daten wurden die Kohorten mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen.

2.2.2 Baseline-Charakteristiken

Folgende demographische und klinische Charakteristiken wurden analysiert:

- Alter (zum Zeitpunkt der NTX)
- Dauer der Nierenersatztherapie vor NTX
- Art der Nierenersatztherapie vor NTX (Hämodialyse/Peritonealdialyse)
- Geschlecht
- Body Mass Index
- Restdiurese
- Vorliegen von Diabetes mellitus
- Vorliegen von diagnostiziertem Hypertonus
- Blutdruck
- Koronare Herzkrankheit (KHK)/akutes Koronarsyndrom (ACS)-Anamnese

- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)-Anamnese
- Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (zAVK)-Anamnese
- Vorliegen von Dyslipidämie
- Nikotinabusus
- Pack-years
- Familiäre kardiovaskuläre Anamnese
- Renales Grundleiden laut ÖDTR Kodierung
- Datum und Anzahl der NTX
- Anzahl der Lebendspenden
- Anzahl vorangegangener NTX
- Anzahl durchgeführter NTX pro Patientin/Patient
- Wartelistendauer in Monaten
- Dialysedauer in Monaten
- Anzahl der Graftverluste
- Einnahme von Thrombo-ASS (T-ASS), Cholesterinsenkern, ACE-Hemmern (ACEi) bzw. Angiotensin II-Rezeptorblocker (ARB) zum NTX-Zeitpunkt

2.2.3 Evaluierung des kardiovaskulären Screenings und post-Transplant MACE

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird der Zusammenhang zwischen dem prä-transplant Koronararterienkalziumscore (CACs) oder dem Schweregrad von KHK (1/2/3-Gefäßerkrankung) und dem Auftreten von schweren kardialen Komplikationen (Tod, Insult, transitorische ischämische Attacke, ACS, Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz; =MACE) untersucht.

Zu diesem Zweck wurden folgende Daten erhoben:

- Vorhandensein einer Herz-CT im Rahmen der Voruntersuchung bzw. CACS
- Koronarangiographie im Rahmen der Vorbereitung zur NTX, bzw. ob eine Revaskularisation (PTCA, CABG) notwendig war

Für die Evaluierung des CV-Outcomes binnen 2 Jahren nach NTX wurde das Auftreten von MACE erhoben. Zu MACE zählen folgende Ereignisse:

- Stattfinden eines Insults bzw. einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA)
- Stattfinden einer instabilen Angina Pectoris, eines ST-Hebungsinfarkt (STEMI) oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI)

- Stattfinden einer Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation
- Eintreten des Todes mit All-Cause oder kardiovaskulärer Sterbediagnose laut ÖDTR Kodierung und Sterbedatum

2.2.3.1 Koronararterienkalziumscore (CACS)

Der CACS wird für die kardiovaskuläre Risikostratifizierung verwendet. Die Bestimmung erfolgt mittels non-contrast Herz-CT (100). Die häufigste Methode für die Quantifizierung des CACS ist die Agatston-Methode. Der Agatston-Score wird folgendermaßen klassifiziert (**Tabelle 6**):

Tabelle 4: Einteilung der Schweregrade der Koronararterienkalzifikation mittels Agatston-Score (100)

Agatston-Score	Schweregrad der Koronararterienkalzifikation	Interpretation
0	Keine Kalzifikation	Minimales Risiko für kardiovaskuläre Events
1-100	diskrete Koronarkalzifikation	Niedriges Risiko für kardiovaskuläre Events; kleine Wahrscheinlichkeit für myokardiale Ischämie
101-400	Moderate Koronarkalzifikation	Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Events
>400	Schwere Koronarkalzifikation	Erhöhte Wahrscheinlichkeit für myokardiale Ischämie

Quantifizierung des Koronararterienkalziumscores (CACS) anhand der Agatston-Methode für die kardiovaskuläre Risikostratifizierung.

2.2.3.2 Schweregrade der KHK

- KHK I: eine oder mehrere hochgradige Stenosen in einem Hauptast der Koronararterien
- KHK II: eine oder mehrere hochgradige Stenosen in zwei Hauptästen der Koronararterien
- KHK III: eine oder mehrere hochgradige Stenosen in drei Hauptästen der Koronararterien

2.2.4 Ethikkommissionsvotum

Ein positives Votum für diese Studie liegt vor.

Ethikkommissionsnummer: 29-111 ex 16/17

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In dieser Studienpopulation gab es insgesamt 504 NTX.

Vor dem Konsensus (2003-2008) fanden 215 NTX und nach dem Konsensus (2009-2014) 289 NTX statt. **Abbildung 5** zeigt die Verteilung der NTX-Anzahl auf die einzelnen Jahre. Vor dem Konsensus war im Jahr 2005 die geringste Anzahl an NTX und im Jahr 2006 die höchste Anzahl an NTX. Nach dem Konsensus war die geringste Anzahl an NTX im Jahr 2011 und die höchste Anzahl an NTX im Jahr 2013.

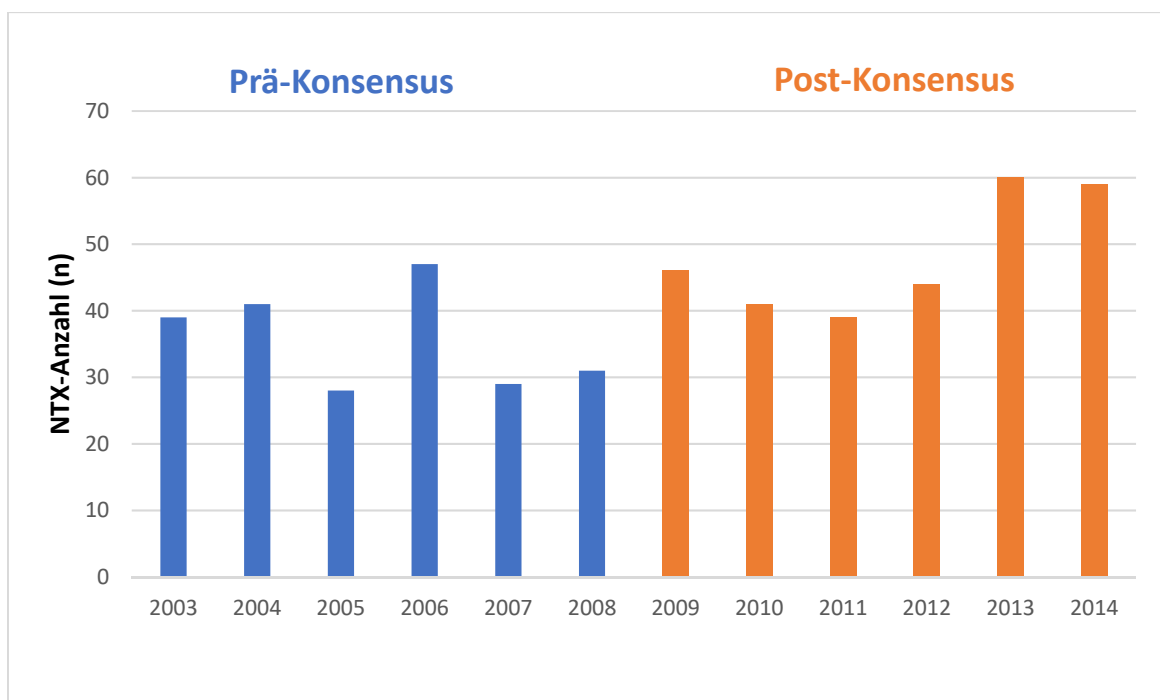


Abbildung 5: NTX-Anzahl auf Jahre aufgeteilt

Die Zahl der durchgeführten NTX hat nach dem Konsensus (orange) zugenommen.

Im Jahr 2013 war die Anzahl an NTX am höchsten.

orange= Prä-Konsensus, blau= Post-Konsensus

In der Studienpopulation wurden vor dem Konsensus 138 Männer (64,2%) und 77 Frauen (35,8%), nach dem Konsensus 205 Männer (70,9%) und 84 Frauen (29,1%)

nierentransplantiert. Das mediane Alter der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Nierentransplantation betrug vor dem Konsensus $51\pm 9,5$ Jahre und nach dem Konsensus 52 ± 10 Jahre. Unsere Daten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters (**Tabelle 5**).

Die Anzahl der Hämodialysen betrug vor dem Konsensus 179 (83,3%) und nach dem Konsensus 223 (77,2%). Vor dem Konsensus wurden 28 (13,0%) Patientinnen und Patienten, nach dem Konsensus wurden 49 (17%) Patientinnen und Patienten peritonealdialysiert. Die statistische Auswertung ergab diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede (**Tabelle 5**).

Unsere Daten zeigten, dass die mediane Zeit auf der Warteliste vor dem Konsensus $16\pm 11,5$ Monate und nach dem Konsensus $19\pm 17,5$ Monate betrug.

Die mediane Dialysendauer betrug vor dem Konsensus $36,5\pm 22,5$ Monate und stieg nach dem Konsensus auf $43\pm 35,5$ Monate an. Hier bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten (**Tabelle 5**).

Die medianen Blutdruckwerte betragen vor dem Konsensus systolisch 136 ± 15 mmHg und diastolisch $80\pm 7,5$ mmHg und nach dem Konsensus systolisch $131\pm 7,5$ mmHg und diastolisch 80 ± 6 mmHg.

Vor dem Konsensus gab es 97 (45,1%) Patientinnen und Patienten mit Nikotinabusus und nach dem Konsensus betrug deren Anzahl 127 (43,9%).

Tabelle 5: Mediane von Alter/BMI/Wartelistenzeit/Dialysendauer

	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	p-Wert
Alter	$51\pm 9,5$	52 ± 10	0,87
BMI (kg/m ²)	$24\pm 2,3$	$24,9\pm 3,05$	0,38
Wartelistenzeit	$16\pm 11,5$	$19\pm 17,5$	0,74
Dialysendauer	$36,5\pm 22,5$	$43\pm 35,5$	0,37

Vergleich der Mediane von Alter in Jahren, BMI in kg/m², Wartelistenzeit und Dialysendauer in Monaten vor dem Konsensus und nach dem Konsensus mittels Mann-Whitney-U-Test.

Insgesamt wurden 44 Lebend-Nierenspenden durchgeführt

Wie in **Tabelle 6** gezeigt, stieg die Zahl der Lebend-Nierenspenden nach dem Konsensus signifikant:

Tabelle 6: Häufigkeit der Nierenlebenspenden

	Häufigkeit im Kollektiv (%)		Anzahl (n)		p-Wert
	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	
Nierenlebenspenden	2,8	13,1	6	38	0,000046*

Darstellung der Anzahl und Häufigkeit der Nierenlebenspenden in %. Der Unterschied zwischen der Prä-Konsensus-Kohorte und der Post-Konsensus-Kohorte ist signifikant. Der Vergleich der Häufigkeiten erfolgte mittels Chi²-Test.

Die renalen Grundleiden der gesamten Studienpopulation sind in **Abbildung 6** dargestellt.

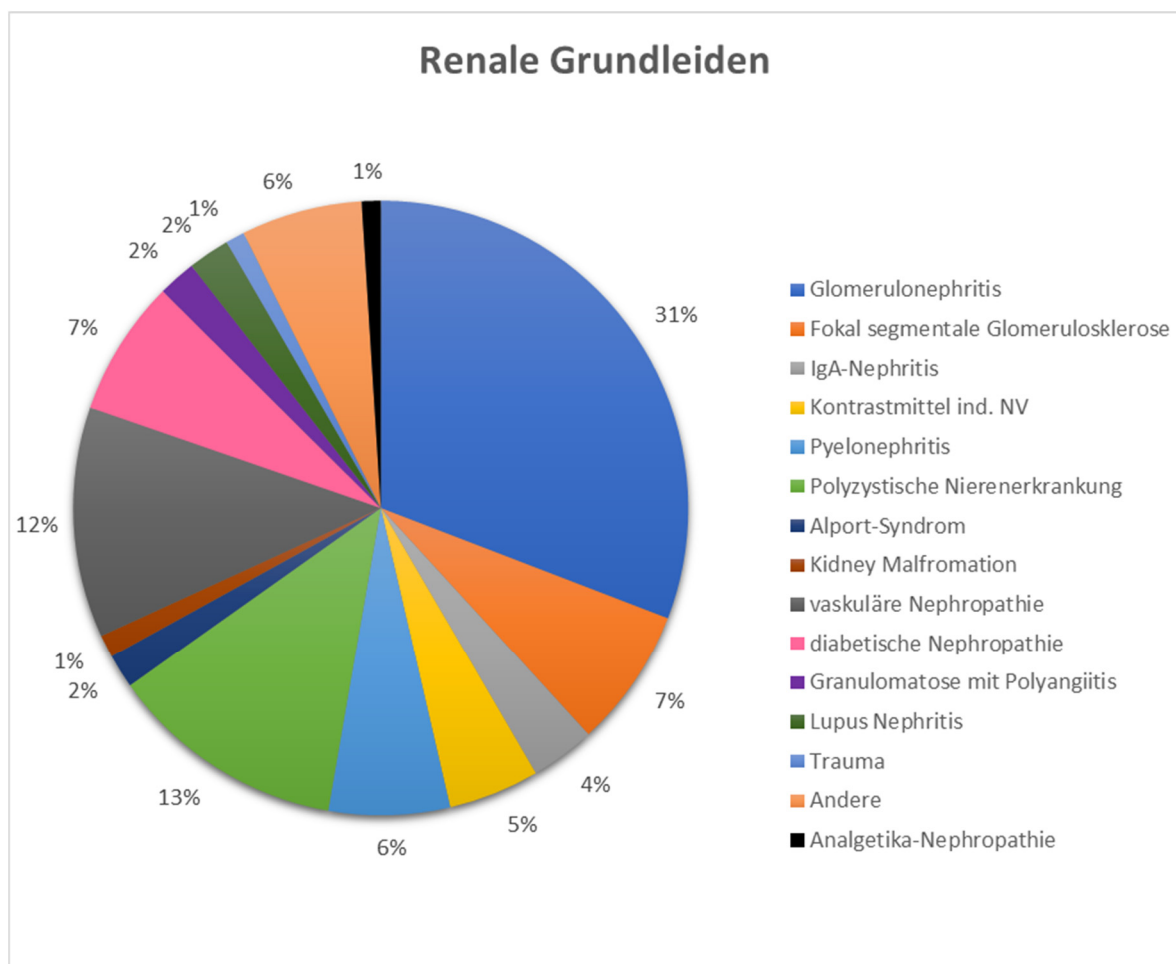


Abbildung 6: Renale Grundleiden der Studienpopulation

Darstellung der verschiedenen renalen Grundleiden in der Studienpopulation. Die Glomerulonephritis stellte mit 31% das häufigste renale Grundleiden dar. Zweit- und dritthäufigste renale Grundleiden sind die Polyzystische Nierenerkrankung (13%) und vaskuläre Nephropathien (12%).

Die Häufigkeiten Komorbiditäten des Studienkollektivs werden anhand von **Tabelle 7** dargestellt. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten hinsichtlich der Häufigkeiten.

Tabelle 7: Häufigkeiten der Komorbiditäten im Studienkollektiv

Komorbiditäten	Häufigkeit (%)			Gesamt	Anzahl (n)		p - Wert Prä vs. Post
	Gesamt	Prä- Konsensus	Post- Konsensus		Prä- Konsensus	Post- Konsensus	
Diabetes Mellitus	12,7	13,5	12,1	64	29	35	0,646
Hypertonus	95,6	95,8	95,5	482	206	276	0,865
KHK/ACS (anamnestisch)	8,9	7	10,7	45	15	31	0,136
pAVK	12,7	10,7	14,2	64	23	41	0,245
zAVK	14,1	12,1	15,6	71	26	45	0,267
Dyslipidämie	54	45,6	46,4	272	98	134	0,861

Darstellung der Komorbiditäten-Häufigkeiten im Studienkollektiv. Die häufigste Komorbidität stellte der arterielle Hypertonus (95,6%) dar. Der Vergleich der Häufigkeiten erfolgte mittels Chi²-Test.

Die Häufigkeit der Einnahme von T-ASS, ACE-Hemmern (ACEi) bzw. ARB und Cholesterinsenkern zum NTX-Zeitpunkt in der Studienpopulation wird in **Tabelle 8** gezeigt. Prozentuell zeigen sich Anstiege nach dem Konsensus. Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 8: Häufigkeiten der Patientinnen und Patienten mit T-ASS/ACEi/ARB/Cholesterinsenkern zum NTX-Zeitpunkt im Studienkollektiv

Medikamente	Häufigkeit (%)			Gesamt	Anzahl (n)		p-Wert Prä vs. Post
	Gesamt	Prä- Konsensus	Post- Konsensus		Prä- Konsensus	Post- Konsensus	
T-ASS	62,7	33,5	40,1	316	72	116	0,127
ACEi/ARB	65,5	63,3	67,1	330	136	194	0,366
Cholesterinsenker	39,1	36,7	40,8	197	79	118	0,352

Darstellung der Einnahme von T-ASS, ACEi/ARB. Die Unterschiede zwischen den Kohorten sind nicht signifikant. Die Häufigkeiten wurden mittels Chi²-Test verglichen.

T-ASS= Thromboass, ACEi= ACE-Hemmer, ARB= Angiotensin II- Rezeptorblocker

Die beiden Kohorten unterschieden sich statistisch nicht signifikant bezüglich der Häufigkeit der im Zuge des kardiovaskulären Screenings diagnostizierten KHK (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: Häufigkeiten der diagnostizierten KHK im Studienkollektiv

	Häufigkeit im Kollektiv (%)		Anzahl (n)		p-Wert
	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	
diagn. KHK	19,6	19,0	42	55	0,506
KHK I	8,4	7,6	18	22	
KHK II	7,0	4,8	15	14	
KHK III	4,2	6,6	9	19	

Darstellung der diagnostizierten KHK mit jeweiligem Stadium vor und nach dem Konsensus. Die Unterschiede zwischen den beiden Kohorten sind nicht signifikant. Der Vergleich der Häufigkeiten erfolgte mittels Chi²-Test.

KHK= koronare Herzkrankheit

Die Häufigkeit der durchgeführten Herz-CTs mit Koronarkalziumscore ist in **Tabelle 10** aufgeführt. Hier ergab die statistische Auswertung einen signifikanten Anstieg der Anzahl an Herz-CTs nach dem Konsensus.

Tabelle 10: Häufigkeiten der durchgeführten Herz-CTs mit CACS im Studienkollektiv

	Häufigkeit im Kollektiv (%)			Gesamt	Anzahl (n)		p - Wert Prä vs. Post
	Gesamt	Prä-Konsensus	Post-Konsensus		Prä-Konsensus	Post-Konsensus	
CCT	21,4	14,4	26,6	108	31	77	0,000138*
CACS <100	14,1	6,5	19,7	71	14	57	
CACS >100	7,3	7,9	6,9	37	17	20	

Darstellung der durchgeführten Herz-CT mit jeweiligem CACS. Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten ist signifikant. Der Vergleich der Häufigkeiten erfolgte mittels Chi²-Test

CCT= Herz-CT, CACS= Koronarkalzifikationsscore

Die Häufigkeiten der durchgeführten Koronarangiographien, jeweils ohne Notwendigkeit einer Intervention (=diagnostisch, CAG-PTCA) bzw. mit Intervention im Sinne einer

Stentimplantation (CAG+PTCA) oder Notwendigkeit einer Bypass-OP (CAG+CABG), ist in **Tabelle 11** dargestellt.

Bezüglich der Anzahl aller Koronarangiographien zusammen und der Koronarangiographien mit PTCA bzw. CABG spiegeln sich in unseren Daten keine statistisch signifikanten Unterschiede wider. Ein signifikanter Unterschied war jedoch bezüglich der Anzahl an diagnostischen Koronarangiographien zu verzeichnen. Waren es vor dem Konsensus noch 33,5%, so waren es nach dem Konsensus bereits 42,6%.

Tabelle 11: Häufigkeiten der durchgeführten CAG ohne/mit PTCA/CABG im Studienkollektiv

	Häufigkeit im Kollektiv (%)			Anzahl (n)			p - Wert Prä vs. Post
	Gesamt	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	Gesamt	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	
CAG	46,8	40,9	51,2	236	88	148	0,125
CAG - PTCA	38,7	33,5	42,6	195	72	123	0,025
CAG + PTCA	6,2	6	6,2	31	13	18	0,565
CAG + CABG	2	1,4	2,4	10	3	7	0,279

Darstellung der gesamten Anzahl an durchgeführten CAG, an CAG ohne PTCA (diagnostisch), an CAG mit PTCA und an CAG mit CABG. Bezüglich Anzahl der CAG ohne PTCA gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten. Der Vergleich der Häufigkeiten erfolgte mittels Chi²-Test.

CAG= Koronarangiographie, PTCA=perkutane transluminale Koronarangioplastie,

CABG= Koronararterien-Bypass

Zusammenfassend ist der jährliche Verlauf der durchgeführten Herz-CT, CAG und NTX in **Abbildung 7** dargestellt.

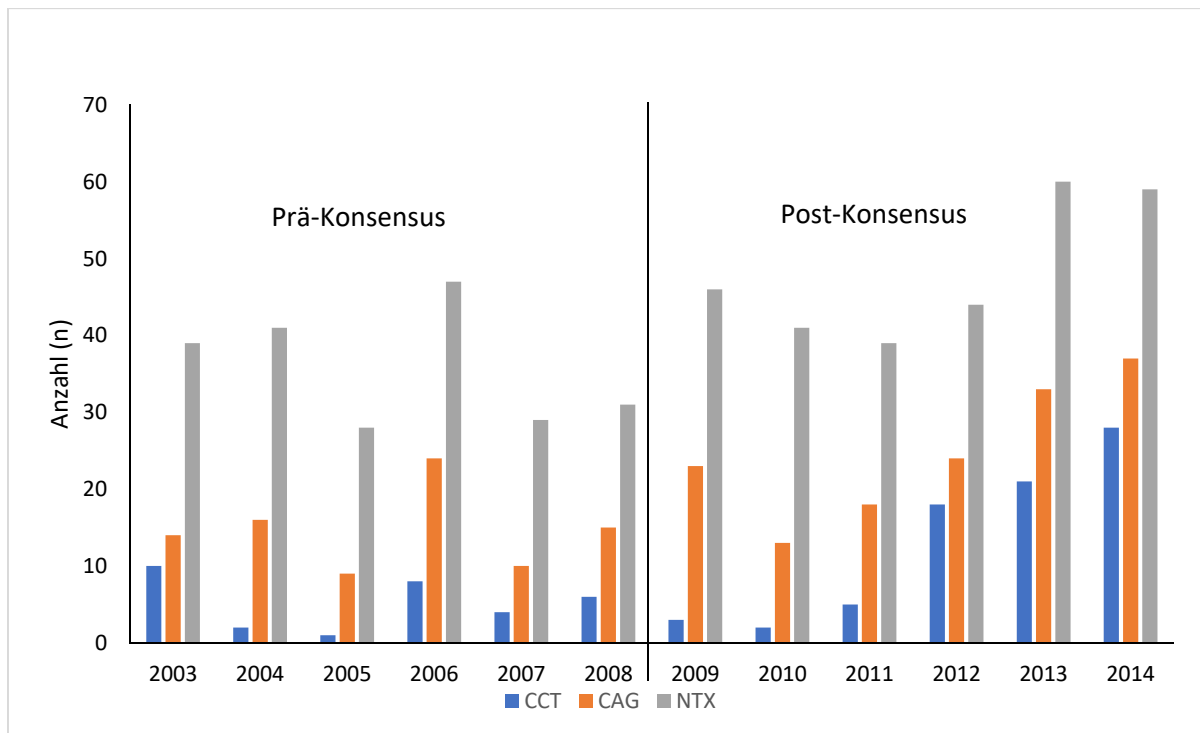


Abbildung 7: Anzahl der durchgeführten CCT/CAG/NTX vor und nach dem Konsensus

Jährlicher Verlauf der Anzahl der CCT, CAG und NTX vor und nach dem Konsensus (Strich), auf Jahre aufgeteilt. Zu sehen ist eine deutliche Zunahme der CCT nach dem Konsensus. Die Zahl der durchgeführten CAG und NTX nahm nach dem Konsensus ebenfalls zu.

blau: CCT= Herz-Computertomographie, orange: CAG= Koronarangiographie

grau: NTX= Nierentransplantation

Im Studienkollektiv gab es insgesamt 29 (5,8%) Todesfälle und 47 (9,3%) MACE.

Bezüglich des Auftretens von MACE gibt es zwischen den beiden Kohorten keinen signifikanten Unterschied.

Hinsichtlich der gesamten Mortalität konnte eine statistisch signifikante Abnahme nach dem Konsensus festgestellt werden. Die häufigste Sterbeursache stellt in diesem Kollektiv mit 12% die Sepsis dar. Die zweit- und dritthäufigsten Sterbeursachen stellten mit jeweils 7% der Myokardinfarkt und das Herzversagen dar.

Bezüglich der kardiovaskulären Mortalität spiegeln unsere Daten keinen statistisch signifikanten Unterschied wider (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: Häufigkeiten der MACE/Graft-Verluste/Mortalität/kardiovaskulären Mortalität vor und nach dem Konsensus

	Häufigkeit im Kollektiv (%)		Anzahl (n)		p-Wert
	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	
MACE	10,7	8,3	23	24	0,361
Mortalität	8,4	3,8	18	11	0,029*
kardiovaskuläre Mortalität	5,4	2,4	11	7	0,083

Darstellung des Vorkommens von MACE/Graft-Verlusten/Mortalität vor und nach dem Konsensus. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten bezüglich Graft-Verlusten und Gesamt-Mortalität. Der Vergleich der Häufigkeiten erfolgte mittels Chi²-Test.

MACE= schwere kardiovaskuläre Komplikationen (nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödliche zerebrovaskuläre Events, Todesfall)

Wie in **Tabelle 13** dargestellt, konnte bezüglich der Prävalenz zerebrovaskulärer Ereignisse (TIA, Schlaganfall) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten verzeichnet werden.

Tabelle 13: Häufigkeiten der zerebrovaskulären Events vor und nach dem Konsensus

	Häufigkeit im Kollektiv (%)		Anzahl (n)		p-Wert
	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	
zerebrovaskuläres Event	1,4	1,7	3	4	0,645
TIA	0	0,3	0	1	
Schlaganfall	1,4	1,4	3	3	

Darstellung des Vorkommens von den gesamten zerebrovaskulären Events (TIA+Schlaganfall), von TIA und von Schlaganfällen vor und nach dem Konsensus. Zwischen den beiden Kohorten gibt es keinen signifikanten Unterschied. Der Vergleich der Häufigkeiten erfolgte mittels Chi²-Test.

Bezüglich des Auftretens von ACS (instabile Angina Pectoris, NSTEMI, STEMI) ergaben die statistischen Auswertungen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten (**Tabelle 14**).

Tabelle 14: Häufigkeiten der ACS vor und nach dem Konsensus

	Häufigkeit im Kollektiv (%)		Anzahl (n)		p-Wert
	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	
ACS	4,6	1,3	10	4	0,138
Instabile AP	1,4	0,7	3	2	
NSTEMI	2,3	0,3	5	1	
STEMI	0,9	0,3	2	1	

Darstellung des Vorkommens von ACS (Instabile AP+NSTEMI+STEMI), instabilen AP, NSTEMI und STEMI vor und nach dem Konsensus. Zwischen den beiden Kohorten gab es keinen signifikanten Unterschied. Der Vergleich der Häufigkeiten erfolgte mittels Chi²-Test.

ACS= akutes Koronarsyndrom, AP= Angina pectoris, NSTEMI= Nicht-ST-Hebungsinfarkt, STEMI= ST-Hebungsinfarkt

Hinsichtlich des Auftretens von Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz zeigten unsere Daten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten (**Tabelle 15**).

Tabelle 15: Häufigkeiten der Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz vor und nach dem Konsensus

		Häufigkeit im Kollektiv (%)		Anzahl (n)		p-Wert
		Prä-Konsensus	Post-Konsensus	Prä-Konsensus	Post-Konsensus	
Hospitalisation aufgrund Herzinsuffizienz	von	0,9	2,8	2	8	0,143

Darstellung des Vorkommens von Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz vor und nach dem Konsensus. Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten ist signifikant. Der Vergleich der Häufigkeiten erfolgte mittels Chi²-Test.

4 Diskussion

4.1 Literaturvergleich

In dieser retrospektiven Studie wurde vorrangig untersucht, ob sich das kardiovaskuläre Outcome nach einer NTX durch den Konsensus gebessert hat und welche Auswirkungen des Konsensus auf das Screening gehabt hat.

Demographisch zeigt das Patientinnen- und Patientenkollektiv hinsichtlich des durchschnittlichen Alters, der Männer-/Frauenanteile und Wartelistenzeit ähnliche Ergebnisse im Vergleich mit anderen europäischen Studien (101–105).

Unsere Daten spiegelten einen vergleichsweise höheren Anteil an Hämodialyse-Patientinnen und Hämodialyse-Patienten wider (103–105).

Die Glomerulonephritis stellt sowohl in dieser, als auch in anderen europäischen Studien, das häufigste renale Grundleiden im Studienkollektiv dar (101, 103).

Nur 12,7% des hier untersuchten Studienkollektivs litten an Diabetes mellitus, obwohl die diabetische Nephropathie die Hauptursache für ESRD in der Normalbevölkerung ist und die Prävalenz von Diabetes mellitus weltweit steigt (12).

Dies kann dadurch erklärt werden, dass eine geringere Anzahl an Diabetes-Erkrankten transplantationstauglich sind und auf die NTX-Warteliste aufgenommen werden (106). Der Grund hierfür ist, dass besonders Diabetes mellitus vom Typ 2 mit einem höherem Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität einhergeht und somit ein höherer Anteil für die Nierentransplantation untauglich ist (3, 106, 107). Außerdem fiel in unserer Studienpopulation einen tendenziellen Rückgang an Diabetes mellitus-Erkrankten, die eine Nierentransplantation erhielten (von 13,5% vor dem Konsensus zu 12,1% nach dem Konsensus) auf. Dies kann ein weiterer Grund für den geringen Anteil an Diabetes-Erkrankten in diesem Studienkollektiv sein. Diesen Rückgang bemerkten auch andere Studien, denn es zeigt sich europaweit ein Rückgang an Diabetikerinnen und Diabetikern, die eine Nierenersatztherapie benötigen (108). Dies kann auf den Rückgang der Inzidenz der diabetischen Nephropathie zurückgeführt werden. In Österreich ist auch in anderen Studien nach einem Gipfel im Jahr 2006 in den vergangenen zehn Jahren besonders bei Typ-2 Diabetikerinnen und Diabetikern ein Abfall der Inzidenz der diabetischen Nephropathie als Komplikation des Diabetes mellitus und der Nierenersatztherapie-Prävalenz zu sehen (108, 109). Der Trend bei den Typ-1 Diabetikerinnen und Diabetikern entwickelt sich ebenfalls in die positive Richtung (109). Der Rückgang der diabetischen Nephropathie beim Diabetes mellitus ist multifaktorieller Genese (110). Obwohl es weltweit einen dramatischen Anstieg der Zahl an Diabetes mellitus Erkrankten gibt, gibt es Daten, dass durch Verbesserung der Blutzuckereinstellung, Blutdrucktherapie vor allem mit Hemmern des RAAS und eine verbesserte Lipidtherapie die Komplikation der diabetischen Nephropathie vor allem bei Diabetes Typ 1 deutlich reduziert werden konnte (110).

In unseren Daten konnte eine Zunahme der Prävalenz von KHK, Dyslipidämie, pAVK, zAVK und ein Anstieg in der T-ASS-/ACE-Inhibitor-/Sartan-/Cholesterinsenker-Einnahme beobachtet werden. Diese Beobachtungen lassen sich dadurch erklären, dass NTX-Kandidatinnen und NTX-Kandidaten immer älter werden und folglich auch die Zahl an kardiovaskulären Komorbiditäten steigt (106, 111). Patientinnen und Patienten über 65 Jahre stellen die am raschesten wachsende Subpopulation mit ESRD dar (112).

Weil die NTX gute Ergebnisse zeigt und die Inzidenz von ESRD zunimmt, steigt der Bedarf an NTX weltweit. Da jedoch das Angebot an Nierenspenden gleichgeblieben ist, werden die folglich die Wartelistenzeiten immer länger, wodurch das Risiko für Morbiditäten und Mortalität in der Wartelistenpopulation zunimmt (111). Dies kann ein zusätzlicher Grund für die Zunahme der Komorbiditäten in dieser Studie sein. Die Zunahme der Wartelistenzeit wurde auch in dieser Studie beobachtet.

Im angegebenen Beobachtungszeitraum wurde auch eine signifikante Zunahme an Lebendspenden festgestellt. Dies wurde auch in anderen Studien europaweit beobachtet. Grund dafür ist das Einführen eines aktiven Transplantationsprogramms in mehreren Ländern Europas, das z.B. in Österreich, Norwegen, den Niederlanden und Schottland angewendet wird und zu einer Zunahme der Lebendnierenspenden geführt hat. Das Programm inkludiert die Annahme von genetisch nicht verwandten Spendern, Desensibilisierung für ABO inkompatible Paare, und die Möglichkeit einer Nierentransplantation im „kidney paired donation programme“ (106).

Die oben genannte Zunahme der Komorbiditäten und Mortalität in der immer älter werdenden Wartelistenpopulation ist auch ein wahrscheinlicher Grund für die signifikanten Zunahmen an Herz-CTs und diagnostischen Koronarangiographien in dieser Studie. Da die Patientinnen und Patienten zunehmend mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten aufweisen und somit mehr in die Hochrisikogruppe fallen (siehe **Abbildung 4**), stellt sich häufiger die Indikation zur Durchführung von Herz-CTs bzw. diagnostischen Koronarangiographien im Rahmen des kardiovaskulären Screenings laut Schema in **Abbildung 4**. Da das Herz-CT eine geringe Spezifität hat und der Calcium-Score nur geringfügig mit der okklusiven KHK korreliert, da es nicht zwischen intimaler und medialer Kalzinose differenzieren kann, wurden somit auch Patientinnen und Patienten ohne signifikante obstruktive KHK als positiv gewertet (93, 113). Dies hat laut dem Schema in **Abbildung 4** dazu geführt, dass weiterführend mehrere diagnostische Koronarangiographien bei Patientinnen und Patienten ohne signifikant obstruktive KHK durchgeführt worden sind. Das erklärt auch die geringe Interventionsrate und die

gleichgebliebene Anzahl an diagnostizierten KHK im Vergleich zur Zunahme von diagnostischen CAG. Die generelle Zunahme an Nierentransplantationen nach dem Konsensus könnte ebenfalls ein Grund für die erhöhte Anzahl an Herz-CTs und CAGs sein.

In unseren Daten zeigt sich eine tendenzielle Abnahme sowohl an kardiovaskulären Ereignissen (instabile AP, NSTEMI, STEMI), als auch an der kardiovaskulären Mortalität. Dies deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer Studien weltweit, obwohl, wie weiter oben erwähnt, die Morbiditäten und das Alter in der Wartelisten-Population zunehmen. Beispielsweise wurde in einer kanadischen Studie festgestellt, dass die Inzidenz kardiovaskulärer Events bzw. kardiovaskulärer Mortalität nach einer Transplantation in den letzten Jahrzehnten gleichgeblieben ist (114). In Australien und Neuseeland gab es über die Jahre ebenfalls einen Rückgang der kardiovaskulären Morbidität nach einer Transplantation (115). Es wird vermutet, dass unter anderem die erhöhte Anzahl an Lebendspenden ein Faktor für dieses Ergebnis ist, da Lebendspenden-Empfängerinnen und Lebendspenden-Empfänger ein niedrigeres kardiovaskuläres Risiko haben und Nierenlebendspenden idealerweise bereits präemptiv, also noch vor Beginn einer notwendigen Nierenersatztherapie, durchgeführt werden. (114). Ein anderer Grund dafür könnte der Auswahl-Prozess für die Warteliste sein (114). Dennoch ist es ungewiss, ob die erhöhte Anzahl an kardiovaskulären Screenings zu diesem Rückgang geführt haben (siehe **Kapitel 1.5**). Es wird vermutet, dass auch das über die Jahre verbesserte medikamentöse Management einen positiven Einfluss auf die kardiovaskulären Events haben könnte (114). Der Rückgang der Gesamt-Mortalität kann auf die erniedrigte Anzahl an kardiovaskulärer und infektiöser Mortalität zurückgeführt werden (115, 116).

4.2 Limitationen der Studie

Im Verlauf der Arbeit ergab sich das Problem, dass aufgrund der unzureichenden Dokumentation von kardiovaskulärer familiärer Anamnese und Nikotinabusus mit Packyears, diese Baseline-Charakteristika leider nicht ausgewertet werden konnten. Außerdem gab es in dieser Studie eine zu geringe Anzahl an Fallzahlen für MACE, um eine Regressionsanalyse durchzuführen und sie somit zureichend auszuwerten. Dafür empfiehlt sich eine multizentrische Studie, um eine für eine Auswertung und Interpretation geeignete Anzahl an Fallzahlen zu haben. Somit konnten in dieser Studie leider nur Tendenzen für kardiovaskulären Outcomes berechnet werden.

4.3 Fazit

Primäres Ziel dieser Studie wäre es gewesen, die Anzahl von MACE vor und nach dem Konsensus miteinander zu vergleichen und mittels Regressionsanalyse auszuwerten. Da es zu geringe Fallzahlen gab, konnten nur Tendenzen ausgerechnet werden. Es zeigt sich nach dem Konsensus ein Trend zur Abnahme von MACE und somit zu einer Verbesserung des 2-Jahres Outcomes. Außerdem konnte eine signifikante Abnahme der Gesamt-Mortalität und der Graft-Verluste festgestellt werden. Erfreulicherweise kam es auch zu einer signifikanten Zunahme der Lebendspenden, die die Niedrigrisikogruppe repräsentieren. Da es zu einem signifikanten Anstieg der durchgeführten Herz-CTs und diagnostischen Koronarangiographien nach dem Konsensus kam, die Anzahl der diagnostizierten KHK aber unverändert blieb, sollte die Sinnhaftigkeit der Durchführung der Herz-CTs nach Schema in **Abbildung 4** in Frage gestellt werden. Eine CAG sollte nur dann durchgeführt werden, wenn die Indikation einer Revaskularisation besteht. Da jedoch nur bei 1/5 der durchgeführten CAG eine Intervention notwendig war (**Tabelle 11**) und die CAG besonders bei CKD-Erkrankten Komplikationen, wie z.B. die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, hervorrufen kann, sollte bei der Nutzen-Risiko-Abwägung die Sinnhaftigkeit der Durchführung einer CAG kritisch hinterfragt werden. Ein weiterer Punkt ist, dass bei CKD-Erkrankten sowie auch bei Nicht-CKD-Erkrankten die Revaskularisation nicht zwingend zu einer Besserung führt (88).

Generell konnte beobachtet werden, dass nach dem Konsensus mehr Nierentransplantationen durchgeführt wurden und dass die Patientinnen und Patienten auf der Warteliste im Durchschnitt immer älter wurden und an immer mehr Komorbiditäten litten. Das spiegelt sich auch in unserer Studie durch die vermehrte Einnahme von Medikamenten und der erhöhten Anzahl an Herz-CTs und Koronarangiographien wider.

Trotzdem konnte keiner Verschlechterung des Outcomes beobachtet werden. (101). Dieses Ergebnis wurde aber wahrscheinlich nicht durch die Einführung des Schemas laut Konsensus erzielt (siehe **Kapitel 4.1**), sondern durch die vermehrten Lebendspenden und die über die Jahre verbesserte Immunsuppression und Therapie. Der Konsensus hat zu mehr Herz-CTs und zu einem invasiveren Screening geführt, aber nicht zu einer Verbesserung des Screenings und des Outcomes. Trotz tendenzieller Abnahme von MACE und kardiovaskulärer Mortalität und signifikanter Abnahme der Gesamt-Mortalität, müsste in diesem Bereich z.B. in Rahmen einer multizentrischen Studie intensiv weitergeforscht werden, um genauere Ergebnisse zu erzielen und das Screening zu verbessern.

5 Literaturverzeichnis

1. Behrends JC. Physiologie: 93 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2010. (Duale Reihe).
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3.
3. Alexander R, Rosenkranz et al. Chronische Niereninsuffizienz. *ÖAZ* 2015 Nov 10; 21:22–30.
4. Wright J, Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5:713–22.
5. Mathew RO, Bangalore S, Lavelle MP, Pellikka PA, Sidhu MS, Boden WE et al. Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: A review. *Kidney Int* 2017; 91(4):797–807.
6. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290(13):697–701.
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1296–305.
8. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(2):489–95.
9. Tangri N, Komenda PVJ, Rigatto C. Chronic kidney disease and heart disease: After 179 years, do we yet understand the link? *Kidney Int* 2015; 88(1):11–3.
10. Moradi H, Sica DA, Kalantar-Zadeh K. Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013; 38(2):136–48.
11. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet* 2013; 382(9889):339–52.
12. Navaneethan SD, Schold JD, Jolly SE, Arrigain S, Winkelmayr WC, Nally JV. Diabetes Control and the Risks of ESRD and Mortality in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 70(2):191–8.

13. Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(12):2627–35.
14. Gaede PH, Jepsen PV, Larsen JNB, Jensen GV, Parving H-H, Pedersen OB. Steno-2-studiet: Intensiv multifaktoriel behandling reducerer forekomsten af kardiovaskulaer sygdom hos patienter med type 2-diabetes. *Ugeskr Laeg* 2003; 165(26):2658–61.
15. Vanholder R, van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol* 2008; 23(8):1211–21.
16. Bonomini M, Dottori S, Amoroso L, Arduini A, Sirolli V. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia. *J Thromb Haemost* 2004; 2(8):1275–81.
17. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(5):863–70.
18. Ito S, Osaka M, Higuchi Y, Nishijima F, Ishii H, Yoshida M. Indoxyl sulfate induces leukocyte-endothelial interactions through up-regulation of E-selectin. *J Biol Chem* 2010; 285(50):38869–75.
19. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke H-D, Tribouilloy C et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77(6):550–6.
20. Schepers E, Glorieux G, Dou L, Cerini C, Gayraud N, Louvet L et al. Guanidino compounds as cause of cardiovascular damage in chronic kidney disease: An in vitro evaluation. *Blood Purif* 2010; 30(4):277–87.
21. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116(1):85–97.
22. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004; 95(6):560–7.
23. Hill Gallant KM, Spiegel DM. Calcium Balance in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15(3):214–21.
24. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79(12):1370–8.

25. Moorthi RN, Moe SM. CKD-mineral and bone disorder: Core curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(6):1022–36.
26. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: Lessons from molecular genetics. *Kidney Int* 2008; 74(3):276–88.
27. Naveh-Many T, Marx R, Keshet E, Pike JW, Silver J. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest* 1990; 86(6):1968–75.
28. Silver J, Russell J, Sherwood LM. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82(12):4270–3.
29. Hruska KA, Choi ET, Memon I, Davis TK, Mathew S. Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): The CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Pediatr Nephrol* 2010; 25(4):769–78.
30. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE, Yadin O, Salusky IB, Wesseling-Perry K. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone* 2009; 45(6):1161–8.
31. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113(4):561–8.
32. Smith RC, O'Bryan LM, Farrow EG, Summers LJ, Clinkenbeard EL, Roberts JL et al. Circulating α Klotho influences phosphate handling by controlling FGF23 production. *J Clin Invest* 2012; 122(12):4710–5.
33. Sakan H, Nakatani K, Asai O, Imura A, Tanaka T, Yoshimoto S et al. Reduced renal α -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PLoS ONE* 2014; 9(1):e86301.
34. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The chronic kidney disease - Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. *Bone* 2017; 100:80–6.
35. Slatopolsky E, Robson AM, Elkan I, Bricker NS. Control of phosphate excretion in uremic man. *J Clin Invest* 1968; 47(8):1865–74.

36. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96(4):1786–93.
37. Moallem E, Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. RNA-Protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem* 1998; 273(9):5253–9.
38. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *American Journal of Kidney Diseases* 2000; 36(6):1115–21.
39. Gonzalez EA, Martin KJ. Aluminum and renal osteodystrophy A diminishing clinical problem. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 1992; 3(10):371–5.
40. Martin KJ, González EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(3):875–85.
41. Salusky IB, Goodman WG. Adynamic renal osteodystrophy: is there a problem? *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(9):1978–85.
42. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(s2):51–62.
43. Ix JH, Katz R, Boer IH de, Kestenbaum BR, Allison MA, Siscovick DS et al. Association of Chronic Kidney Disease With the Spectrum of Ankle Brachial Index. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(13):1176–84.
44. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C et al. Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metab* 2015; 22(6):1020–32.
45. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121(11):4393–408.
46. Locatelli F, Canaud B, Eckardt K-U, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: An emerging threat to patient outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; 18(7):1272–80.
47. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: How do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2):505–21.

48. Manabe I. Chronic inflammation links cardiovascular, metabolic and renal diseases. *Circ J* 2011; 75(12):2739–48.
49. Wanner C. Prevention of Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Patients. *Seminars in Nephrology* 2009; 29(1):24–9.
50. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; 18(9):1731–40.
51. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(12):3815–23.
52. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005; 67(6):2295–304.
53. Olgaard K, Lewin E, Silver J. Calcimimetics, vitamin D and ADVANCE in the management of CKD-MBD. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(4):1117–9.
54. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Rönkä T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(8):978–83.
55. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clinical and Experimental Nephrology* 2004; 8(1):54–8.
56. Wang AY-M, Wang M, Woo J, Lam CW-K, Li PK-T, Lui S-F et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(1):159–68.
57. Yildiz A, Memisoglu E, Oflaz H, Yazici H, Pusuroglu H, Akkaya V et al. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005; 20(4):760–7.
58. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4(3):194–211.

59. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int* 2015; 28(1):10–21.
60. Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70(11 Suppl):SS41-5.
61. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42(5):1050–65.
62. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(5):434–80.
63. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *American Journal of Kidney Diseases* 2014; 63(1):A7.
64. Pruthi R, Steenkamp R, Feest T. UK Renal Registry 16th Annual Report: Chapter 8 Survival and Cause of Death of UK Adult Patients on Renal Replacement Therapy in 2012: National and Centre-specific Analyses. *Nephron Clin Pract* 2013; 125(1-4):139–69.
65. Ramanathan V, Goral S, Tanriover B, Feurer ID, Kazancioglu R, Shaffer D et al. Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease prior to renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79(10):1453–8.
66. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(2):496–506.
67. Jardine AG, Fellström B, Logan JO, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C et al. Cardiovascular Risk and Renal Transplantation: Post Hoc Analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 46(3):529–36.
68. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003; 325(4):163–7.

69. Marcassi AP, Yasbek DC, Pestana JOM, Fachini FC, Lira Filho EB de, Cassiolato JL et al. Ventricular arrhythmia in incident kidney transplant recipients: prevalence and associated factors. *Transplant International* 2011; 24(1):67–72.
70. West M, Sutherland DE, Matas AJ. Kidney transplant recipients who die with functioning grafts: serum creatinine level and cause of death. *Transplantation* 1996; 62(7):1029–30.
71. Stewart GA, Gansevoort RONT, Mark PB, Rooney E, Mcdonagh TA, Dargie HJ et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2005; 67(1):217–26.
72. Deo R, Sotoodehnia N, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Chonchol M et al. Cystatin C and Sudden Cardiac Death Risk in the Elderly. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2010; 3(2):159–64.
73. Myerburg RJ, Castellanos A. Sudden cardiac death. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside*. 5. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009. pp. 797–808.
74. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12(3):369–81.
75. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(6):1071–81.
76. Premasathian NC, Muehrer R, Brazy PC, Pirsch JD, Becker BN. Blood pressure control in kidney transplantation: therapeutic implications. *J Hum Hypertens* 2004; 18(12):871–7.
77. Mangray M, Vella JP. Hypertension After Kidney Transplant. *American Journal of Kidney Diseases* 2011; 57(2):331–41.
78. Opelz G, Dohler B. Improved Long-Term Outcomes After Renal Transplantation Associated with Blood Pressure Control. *Am J Transplant* 2005; 5(11):2725–31.
79. Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S et al. Use of Cardioprotective Medications in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(8):1811–5.

80. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisæter AV et al. Fasting Plasma Glucose and Glycosylated Hemoglobin in the Screening for Diabetes Mellitus After Renal Transplantation. *Transplantation* 2009; 88(3):429–34.
81. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation* 2003; 3(2):178–85.
82. Sharif A, Baboolal K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(1):34–42.
83. Kasiske BL, Ballantyne CM. Cardiovascular risk factors associated with immunosuppression in renal transplantation. *Transplantation Reviews* 2002; 16(1):1–21.
84. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, Sullivan SD, Hricik DE. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(5):829–39.
85. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf* 1999; 20(5):437–49.
86. Haas M, Mayer G. Cyclosporin A-associated hypertension--pathomechanisms and clinical consequences. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1997; 12(3):395–8.
87. Curtis JJ. Posttransplant hypertension. *Transplant Proc* 1998; 30(5):2009–11.
88. Palepu S, Prasad GVR. Screening for cardiovascular disease before kidney transplantation. *World J Transplant* 2015; 5(4):276–86.
89. Wang LW, Masson P, Turner RM, Lord SW, Baines LA, Craig JC et al. Prognostic value of cardiac tests in potential kidney transplant recipients: A systematic review. *Transplantation* 2015; 99(4):731–45.
90. G., B., et al. Österreichischer Consensus 2007 Vorbereitungsuntersuchungen zur Nierentransplantation.; *NephroScript*, 2007(3): p. 6-13.
91. Lima JJG de, Gowdak LHW, Paula FJ de, Muela HCS, David-Neto E, Bortolotto LA. Coronary Artery Disease Assessment and Intervention in Renal Transplant Patients: Analysis from the KiHeart Cohort. *Transplantation* 2016; 100(7):1580–7.
92. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development, G., ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant*, 28 Suppl 2: 2013:p. ii1-71.

93. Chiu DYY, Green D, Abidin N, Sinha S, Kalra PA. Cardiac imaging in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(4):207–20.
94. Felix R, Saparia T, Hirose R, Almers L, Chau Q, Jonelis T et al. Cardiac Events After Kidney Transplantation According to Pretransplantation Coronary Artery Disease and Coronary Revascularization Status. *Transplant Proc* 2016; 48(1):65–73.
95. Sun J, Axelsson J, Machowska A, Heimbürger O, Bárány P, Lindholm B et al. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(7):1163–72.
96. Caglar K, Yilmaz MI, Sonmez A, Cakir E, Kaya A, Acikel C et al. ADMA, proteinuria, and insulin resistance in non-diabetic stage I chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70(4):781–7.
97. Festa A, D'agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 2000; 58(4):1703–10.
98. Tonelli M, Pfeffer MA. Kidney Disease and Cardiovascular Risk. *Annu. Rev. Med.* 2007; 58(1):123–39.
99. Zeeuw D de. Albuminuria: A Target for Treatment of Type 2 Diabetic Nephropathy. *Seminars in Nephrology* 2007; 27(2):172–81.
100. Neves PO, Andrade J, Monção H. Coronary artery calcium score: Current status. *Radiol Bras* 2017; 50(3):182–9.
101. Barrionuevo JDA, Vargas-Machuca MFG, Pulido FG, Sacaluga LG, Govantes MAG, Martínez Martínez A. Prevalence of cardiovascular disease in kidney transplant candidates: Outpatient cardiac evaluation. *Transplant Proc* 2010; 42(8):3126–7.
102. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JJ, Weimar W, Borm GF, Fijter JW de et al. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int* 2008; 21(10):985–91.
103. Leonardi G, Tamagnone M, Ferro M, Tognarelli G, Messina M, Giraudi R et al. Assessment of cardiovascular risk in waiting-listed renal transplant patients: A single center experience in 558 cases. *Clin Transplant* 2009; 23(5):653–9.

104. Patel RK, Mark PB, Johnston N, McGeoch R, Lindsay M, Kingsmore DB et al. Prognostic value of cardiovascular screening in potential renal transplant recipients: A single-center prospective observational study. *Am J Transplant* 2008; 8(8):1673–83.
105. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Gregson H, Streather CP, Collinson PO et al. Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005; 20(10):2207–14.
106. Stel VS, Kramar R, Leivestad T, Hoitsma AJ, Metcalfe W, Smits JM et al. Time trend in access to the waiting list and renal transplantation: A comparison of four European countries. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(9):3621–31.
107. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes* 2014; 5(4):444–70.
108. Alexander Rosenkranz, Thomas Wascher, Martin Clodi, et al. Nephropathie und Diabetes mellitus. *ÖÄZ*; August 2016(Supplementum).
109. F.Prischl. Update diabetische Nephropathie 2013: Diabetes&Niere. *NephroScript* 2013 (1).
110. R.Prager SP. Diabetische Nephropathie im Wandel der Zeit: Diabetes&Niere. *NephroScript* 2013 (1).
111. Wu DA, Watson CJ, Bradley JA, Johnson RJ, Forsythe JL, Oniscu GC. Global trends and challenges in deceased donor kidney allocation. *Kidney Int* 2017; 91(6):1287–99.
112. Lenihan CR, Hurley MP, Tan JC. Comorbidities and kidney transplant evaluation in the elderly. *Am J Nephrol* 2013; 38(3):204–11.
113. Winther S, Svensson M, Jørgensen HS, Bouchelouche K, Gormsen LC, Pedersen BB et al. Diagnostic Performance of Coronary CT Angiography and Myocardial Perfusion Imaging in Kidney Transplantation Candidates. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8(5):553–62.
114. Lam NN, Kim SJ, Knoll GA, McArthur E, Lentine KL, Naylor KL et al. The Risk of Cardiovascular Disease Is Not Increasing Over Time Despite Aging and Higher Comorbidity Burden of Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2017; 101(3):588–96.

115. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 89(7):851–7.
116. Kinnunen S, Karhapää P, Juutilainen A, Finne P, Helanterä I. Secular Trends in Infection-Related Mortality after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(5):755–62.