

Diplomarbeit

**Die Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos nach
Nierentransplantation anhand
transplantationspezifischer Parameter**

eingereicht von

Matías Steffen Boxler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinikum für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Nephrologie

unter der Anleitung von

Dr.med. Andras Tamas Deak, PhD

und

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Alexander R. Rosenkranz

Graz, am 19.01.2021

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 19.01.2021

Matías Steffen Boxler eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gebührt meinem Erstbetreuer Dr.med. Andras Tamas Deak, PhD., der mich mit seiner Erfahrung und seinem Engagement stets unterstützt hat. Ebenso gilt mein Dank Univ.-Prof. Dr.med.univ. Alexander Rosenkranz, der meine Diplomarbeit als zweiter Gutachter betreut hat und mich während des speziellen Forschungsmoduls mit konstruktiven Anregungen und Hilfestellungen unterstützt hat. Durch beide konnte ich einen Einblick in dieses spannende und interessante Themengebiet gewinnen.

Vor allem möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Freundin, die mich zum und auf dem Weg meines Studiums immer unterstützt haben und mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen, von ganzem Herzen bedanken.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	3
INHALTSVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	8
ZUSAMMENFASSUNG	9
ABSTRACT	11
EINLEITUNG	13
1.1 NIERENTRANSPLANTATION.....	13
1.1.1 <i>Spendeart</i>	16
1.1.2 <i>Epidemiologie der Nierentransplantation in Österreich</i>	16
1.1.3 <i>Organallokation</i>	17
1.1.4 <i>Entscheidungshilfen in der Organallokation</i>	19
1.1.5 <i>Immunsuppression nach NTX</i>	21
1.1.6 <i>Komplikationen nach NTX</i>	29
1.1.7 <i>Kardiovaskuläre Erkrankungen</i>	34
1.2 ZIEL DER DIPLOMARBEIT	39
2 MATERIAL UND METHODEN	40
2.1 PATIENTINNEN- KOLLEKTIV	40
2.2 BASELINE CHARAKTERISTIKA	41
2.3 BERECHNUNG VON KDRI UND KDPI	42
2.4 ETHIKKOMMISSIONSVOTUM.....	43
2.5 STATISTIK	43
3 ERGEBNISSE	44
4 DISKUSSION	55
4.1 LIMITATION UND STÄRKEN.....	59
4.2 CONCLUSIO.....	60
LITERATURVERZEICHNIS	61

Abkürzungen und deren Erklärung

ACR	Albumin Kreatinin Ratio
AP-1	Activator Protein 1
ATG	Antithymoglobuline
ATN	Akute Tubulusnekrose
BKVAN	BK-Polyomavirus-assoziierten Nephropathie
BMI	Body Mass Index
CD	Clusters of differentiation
CKD- MBD	Chronic Kidney Disease - mineral bone disorder
CKD	Chronic Kidney Disease /chronische Niereninsuffizienz
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitoren
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankungen
CyA	Cyclosporin A
D	Spender (engl.: donor)
DBD	Hirntodspenden (engl.: donation after brain death)
DCD	Herzodspenden (engl.: donation after cardiac death)
DGF	Delayed graft function
DKT	Doppelnierentransplantation
DSC	Serumkreatininverdopplung
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ECD	Extended criteria donor
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ESP	Eurotransplant Senior Program
ESRD	End Stage Renal Disease
ET	Eurotransplant
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
HCV	Hepatitis C Virus
HD	Hämodialyse
IAS	Immunapherese
IL	Interleukin
IMPDH	Inosinmonophosphatase-Dehydrogenase
KAS	Kidney Allocations system
KDPI	Kidney donor profile index

KDRI	Kidney donor risk index
KT	Kidney transplantation
LKD	Lebendspende
LKH	Landeskrankenhaus
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mycophenolsäure
mTOR	Mammalian-Target of Rapamycin
NF-AT	Nuclear Factor activating T-cell
NF-KB	Nukleärer Faktor kappa B
NODAT	New Onset Diabetes after Transplantation
NTX	Nierentransplantation
ÖDTR	Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister
PRA	Panel reaktive Antikörper
PTDM	Post-Transplantation- Diabetes Mellitus
PTLD	Posttransplant lymphoproliferative Erkrankung
R	EmpfängerIn (engl.: recipient)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studien
SCD	Standard-Criteria-Donor
SKT	Singel kidney transplantation
Tac	Tacrolimus
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
Vs.	Versus
VZV	Varicella-Zoster-Virus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Lebenserwartung unter Dialyse und Transplantation	13
Abbildung 2	Primäre renale Diagnose bei neuen PatientInnen an chronischer Nierenersatztherapie in Österreich.....	14
Abbildung 3	Nierentransplantationen in Österreich	16
Abbildung 4	Auswahl des Studienkollektivs	40
Abbildung 5	Anzahl der Nierentransplantation und der Spendeart von 2003-2015.....	44
Abbildung 6	Verlauf des medianen EmpfängerInnenalters von 2003-2015.....	45
Abbildung 7	Verlauf des medianen SpenderInnenalters von 2003-2015	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Auflistung der Kontraindikationen für eine NTX	15
Tabelle 2	Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva in der Erhaltungstherapie	29
Tabelle 3	Risikofaktoren der verzögerten Transplantatfunktion.....	30
Tabelle 4	Klassische und CKD-assoziierte kardiovaskuläre Risikofaktoren	35
Tabelle 5	Vergleich der Spendeart zwischen Non-MACE und MACE	46
Tabelle 6	Baseline-Charakteristika der EmpfängerInnenparameter.....	47
Tabelle 7	Datendichte der SpenderInnenparameter und des CMV-Status	
	zum Zeitpunkt der NTX	48
Tabelle 8	Datendichte der Induktionstherapie, der primären Immunsuppression	
	und der Posttransplantat-Komplikationen	49
Tabelle 9	Vergleich der metrischen SpenderInnenparameter & Organqualität	
	anhand des KDRI & KDRI.....	50
Tabelle 10	Vergleich der nominalen SpenderInnenparameter	51
Tabelle 11	Vergleich des seropositiven CMV-Status zum Zeitpunkt der NTX.....	51
Tabelle 12	Vergleich der Induktionstherapie und primäre Immunsuppression	52
Tabelle 13	Vergleich der Posttransplant-Komplikationen	54

Zusammenfassung

Hintergrund: Nierentransplantationen (NTX) sind mit einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) verbunden, welche die häufigste Todesursache bei funktionierendem Transplantat darstellen.

Ziel: Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, transplantationspezifische Parameter (Organqualität, Immunsuppression, ausgewählte Posttransplant-Komplikationen) und deren Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko nach NTX zu evaluieren, und jene zu identifizieren, die einen prädiktiven Wert besitzen.

Methodik: Hierfür wurden in dieser retrospektiven Studie NierenempfängerInnen (n=550) evaluiert, die zwischen 2003-2015 am Universitätsklinikum Graz transplantiert worden sind. Anhand des Auftretens eines Major Adverse Cardiac Event (MACE) erfolgte die Einteilung in eine MACE- (n=48) und eine Non-MACE-Kohorte (n=502). Die Baseline-Charakteristika des Studienkollektivs wurden bereits im Vorfeld erfasst. Ausgewählte spenderspezifische Parameter zur Bestimmung der Organqualität anhand des Kidney Donor Profil Index (KDPI)- und Kidney Donor Risik Index (KDRI)-Scores wurden mittels der Eurotransplant (ET)-Nummer erhoben. Mit Hilfe des Dokumentationssystem MEDOCS wurden in einem zweijährigen Follow-Up nach Transplantation folgende Parameter erhoben: der Cytomegalievirus (CMV)- Status von SpenderIn und EmpfängerIn, die Induktionstherapie, die primäre Immunsuppression, die Delayed graft function (DGF), das Transplantatversagen, der Transplantatverlust, die Hospitalisierung aufgrund einer Infektionserkrankung und Virusinfektionen (CMV, Polyoma).

Die numerische Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U Test berechnet, während der Vergleich der kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test erfolgte. Das Signifikanzniveau der Analyse beträgt $\alpha = 0,05$.

Ergebnisse: Die PatientInnen mit einem MACE erhielten Nieren mit einem signifikant höherem medianen Spenderalter (Non-MACE 50 vs. MACE 60) ($p < 0,001$). Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Organqualität beider Gruppen (KDRI: Non-MACE 1,03 vs. MACE 1,23 ($p < 0,001$) und KDPI: Non-MACE 53 % vs. MACE 72 % ($p < 0,001$)).

Ebenfalls traten die Posttransplant-Komplikationen in der MACE-Kohorte statistisch signifikant häufiger auf: Delayed graft function (Non-MACE 32,5% vs. MACE 50%) ($p = 0,010$), Transplantatversagen (Non-MACE 29% vs. MACE 62,5%) ($p < 0,001$), Transplantatverlust (Non-MACE 4% vs. MACE 16,7%) ($p < 0,001$), Hospitalisierung aufgrund einer Infektionserkrankung (Non-MACE 41,3% vs. MACE 77,1%) ($p < 0,001$)

und einer nachgewiesenen CMV-Positivität (Non-MACE 47,8% vs. MACE 68,8%) ($p < 0,003$).

Conclusio: In dieser Studie konnten mehrere signifikante Assoziationen zwischen transplantationspezifischen Parametern und dem Auftreten eines MACE gezeigt werden. So erhielten PatientInnen mit einem MACE ältere Spendernieren mit einer schlechteren Qualität, und es traten häufiger Posttransplant-Komplikationen auf. Einige der erhobenen Parameter stellen potenzielle modifizierbare Faktoren dar, die mutmaßliche Ziele in der Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes nach NTX sein können.

Abstract

Background: Kidney transplantation (KT) is associated with a significantly higher risk of cardiovascular disease (CVD), which is the leading cause of death in functioning transplant.

Objective: The objective of this thesis was to evaluate transplantation-specific parameters (organ quality, immunosuppression, chosen post-transplant complications) and their influence on cardiovascular risk after KT, and to identify those having a predictive value thereon.

Methods: In a retrospective analysis n=550 KT recipients between 2003-2015 from the Medical University of Graz were evaluated. Based on the occurrence of a post-transplant major adverse cardiac event (MACE), they were divided into a MACE (n=48) and a non-MACE groups (n=502). The baseline characteristics of the study population were already available. The donor-specific parameters to determine organ quality using the Kidney Donor Risk Index (KDPI) and Kidney Donor Risk Index (KDRI) score were collected using the eurotransplant (ET) number. Using the medical documentation system (MEDOCS) of our hospital, the following parameters were recorded in a two-year follow-up after KT: cytomegalovirus (CMV) status of donor and recipient, induction therapy, primary immunosuppression, delayed graft function (DGF), graft failure, graft loss, hospitalisation due to an infectious disease, viral infections (CMV, polyoma).

Numerical variables were compared using the Mann-Whitney-U test, categorical variables were compared using chi-square test, respectively. The significance level was set to $\alpha = 0.05$.

Results: Patients with a MACE received kidney from significantly older donors (median age: Non-MACE 50 vs. MACE 60) ($p < 0.001$) and a significant difference between the two groups regarding the organ quality was observed (KDRI: Non-MACE 1.03 vs. MACE 1.23) ($p < 0.001$) and KDPI: Non-MACE 53 vs. MACE 72% ($p < 0.001$).

Similarly, a more frequent occurrence of post-transplant complications was observed in the MACE cohort: Delayed graft function (Non-MACE 32.5% vs. MACE 50%) ($p = 0.010$), graft failure (Non-MACE 29% vs. MACE 62.5%) ($p < 0.001$), graft loss (Non-MACE 4% vs. MACE 16.7%) ($p < 0.001$), hospitalisation due to an infection disease (Non-MACE 41.3% vs. MACE 77.1%) ($p < 0.001$) and proven CMV positivity (Non-MACE 47.8% vs. MACE 68.8%) ($p < 0.003$), respectively.

Conclusion: This study demonstrated several significant associations between transplant-specific parameters and MACE. Patients with a MACE received “older kidneys” with

poorer graft quality and had a higher incidence of post-transplant complications. Targeted modification of certain factors may represent a future strategy to improve post-transplant cardiovascular outcome.

Einleitung

1.1 Nierentransplantation

Die Nierentransplantation (NTX) bezeichnet das Verfahren einer operativ durchgeführten Verpflanzung einer Niere von einem Organismus in einen anderen Organismus. Unter den Nierenersatzverfahren ist die Nierentransplantation die Therapie der Wahl bei PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD, end-stage renal disease), im Vergleich zur chronischen Dialysebehandlung (Hämodialyse und Peritonealdialyse) (1, 2). Eine erfolgreiche NTX erhöht nicht nur die Lebensqualität, sondern führt darüber hinaus zu einer Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und zu einem verbesserten PatientInnenüberleben (Abbildung 1) (3).

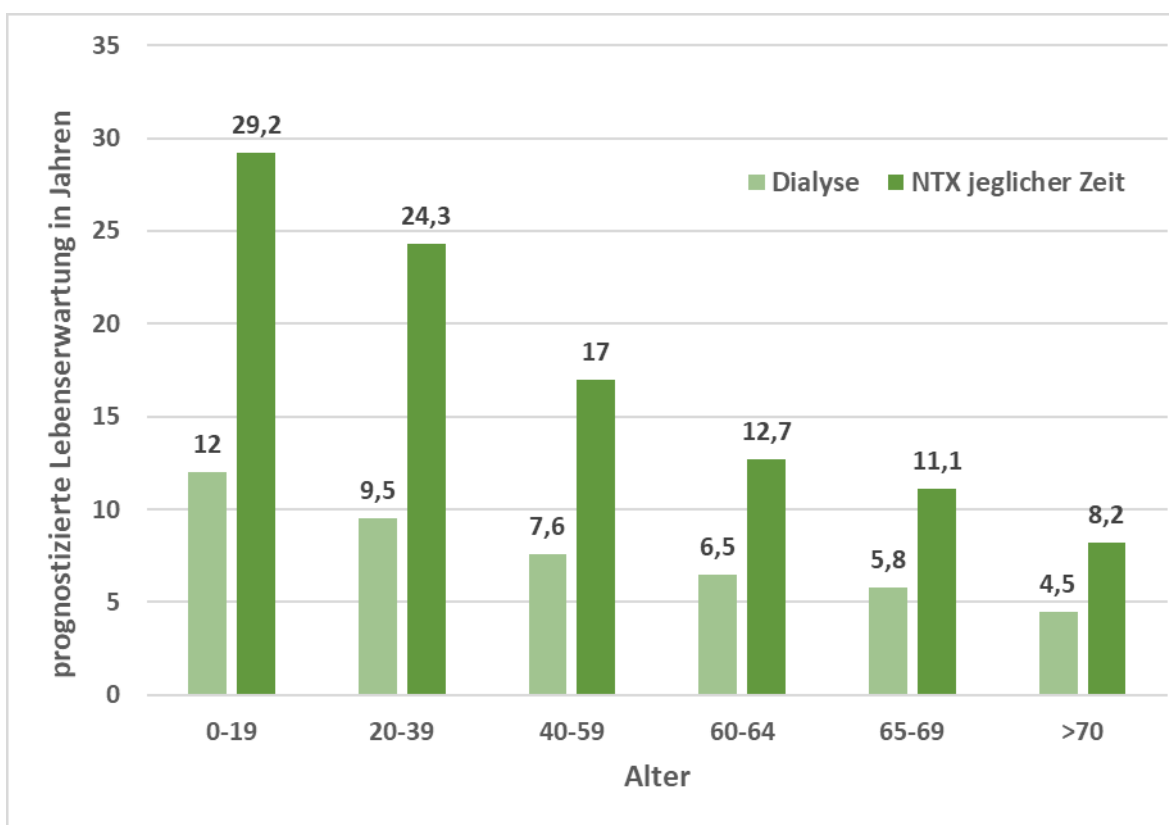


Abbildung 1 Lebenserwartung unter Dialyse und Transplantation
angelehnt an Gill 2005 (4)

Signifikante chirurgische und immunpharmakologische Fortschritte in den vergangenen Jahrzehnten ermöglichten eine kontinuierliche Verbesserung des kurzfristigen PatientInnen- und Transplantatüberlebens. Diese Erfolge konnte hingegen beim Langzeitüberleben nicht im gleichem Maße erreicht werden und stellen weiterhin eine große Herausforderung in der Transplantationsmedizin dar (5). Circa 40 % der NierenempfängerInnen versterben mit einem funktionierenden Transplantat unter anderem auch in Folge der komplexen immunsuppressiven Therapie, welche die EmpfängerInnen anfälliger für Infektionen, Malignome und kardiovaskulären Erkrankungen (CVD), macht.

Viele NierenempfängerInnen haben multiple Komorbiditäten, die als Ursache (Abbildung 2) oder in Folge der zugrundeliegenden terminalen Niereninsuffizienz entstanden sind und das Outcome beeinflussen. So zählen zu den Komplikationen in Folge der abnehmenden Nierenfunktion: die renale Anämie, die renale Osteopathie (chronic kidney disease – mineral bone disorder (CKD-MBD)), die Urämie, die Proteinurie, der oxidative Stress, die chronische Inflammation und die linksventrikuläre Hypertrophie. Ausgewählte Komplikationen werden im Kapitel 1.1.7.2 (CKD-assoziierte kardiovaskuläre Risikofaktoren) genauer dargestellt.

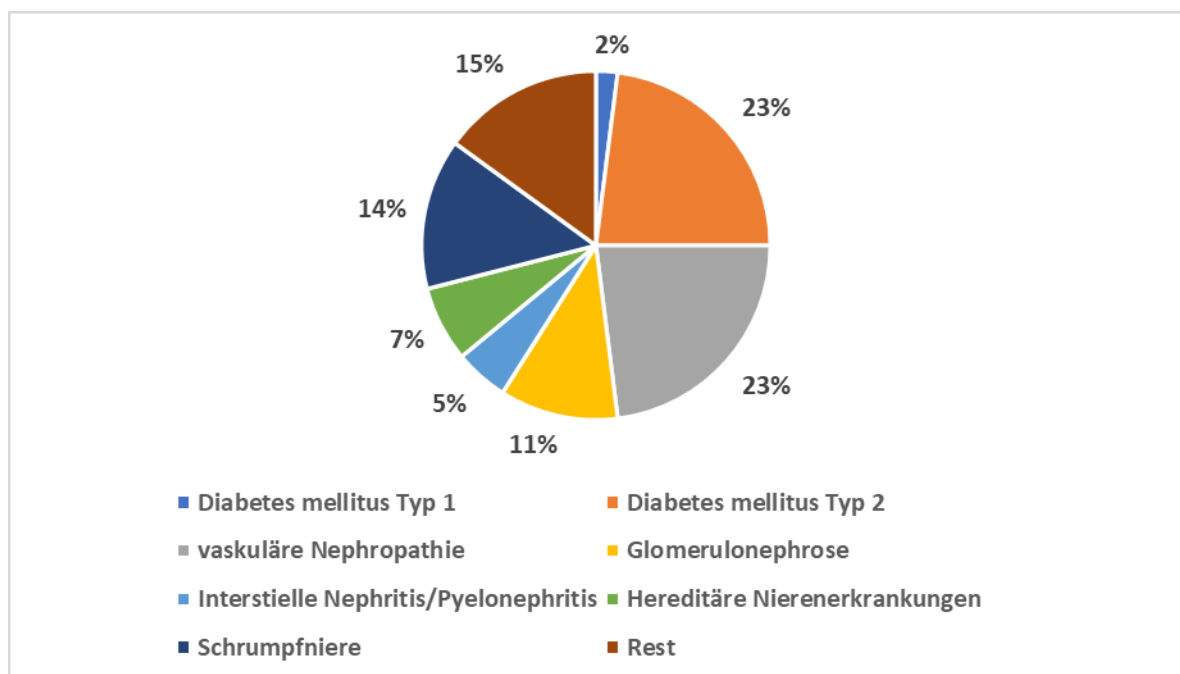


Abbildung 2 Primäre renale Diagnose bei neuen PatientInnen an chronischer Nierenersatztherapie in Österreich angelehnt an ÖDTR 2017 (6)

Die primären renalen Erkrankungen, die zu einer Nierenersatztherapie in Österreich führten, zeigten bei der PatientInnen-Neuanmeldung zur chronischen Nierenersatztherapie 2017 die oben dargestellte Verteilung. Die häufigste Diagnose ist die diabetische Nephropathie, gefolgt von der vaskulären Nephropathie, welche durch einen chronischen arteriellen Hypertonus hervorgerufen wird. Beide Diagnosen zusammen sind bei fast jeder zweiten ESRD ursächlich. Des Weiteren finden sich verschiedene Formen der Glomerulonephritiden, hereditäre Erkrankungen (vor allem die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung) und interstielle Nephritiden (Abbildung 2).

Die Evaluation potenzieller NierentransplantatempfängerInnen beinhaltet verschiedene laborchemische und apparative Voruntersuchungen mit dem Ziel, Probleme im Vorfeld zu erkennen und ihnen frühzeitig entgegenzuwirken. Hierbei fällt besonders die kardiovaskulären Risikoeinschätzung ins Gewicht.

Die Voruntersuchungen sollten so früh wie möglich erfolgen, um im Idealfall eine präemptive Transplantation - vor Dialysebeginn - zu ermöglichen. Im Zuge der präemptiven Therapie konnten bessere Langzeitergebnisse erzielt werden (7, 8), sofern keine Kontraindikationen für eine NTX identifiziert wurden (Tabelle 1).

Tabelle 1 Auflistung der Kontraindikationen für eine NTX

<ul style="list-style-type: none"> • Aktive Infektionen oder akute und chronische Infektionen
<ul style="list-style-type: none"> • Maligne Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Therapierefraktäre Lungen- und Herzinsuffizienz
<ul style="list-style-type: none"> • Verschlüsse der Beckenarterien oder thrombotische Venenverschlüsse
<ul style="list-style-type: none"> • Generalisierte Amyloidose
<ul style="list-style-type: none"> • Schwere psychiatrische Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Positives Crossmatch

1.1.1 Spendeart

Die zur NTX verwendeten Nieren werden über Lebendspenden (LKD= living kidney donation) oder postmortem Organspenden gewonnen. Zu Letzteren zählen die Hirntodspenden (DBD= Donation after brain death) oder Herztodspenden (DCD= Donation after cardiac death). Es zeigte sich eine Überlegenheit der Lebendspende gegenüber der postmortem Organspende sowohl im Transplantat- als auch im PatientInnenüberleben. So betrug die Fünf-Jahres-Überlebensrate von Lebendspenden verglichen mit postmortem Spenden 94.6% versus (vs.) 91.9% bei PatientInnenüberleben und bei Transplantatüberleben 86.7% vs. 80.9% (9).

1.1.2 Epidemiologie der Nierentransplantation in Österreich

In Österreich wurden im Jahr 2018 insgesamt 795 Organtransplantationen durchgeführt. Den größten Anteil daran tragen die Nierentransplantationen. Von 414 Nieren wurden 70 als Lebendspende (LKD) transplantiert (Abbildung 3).

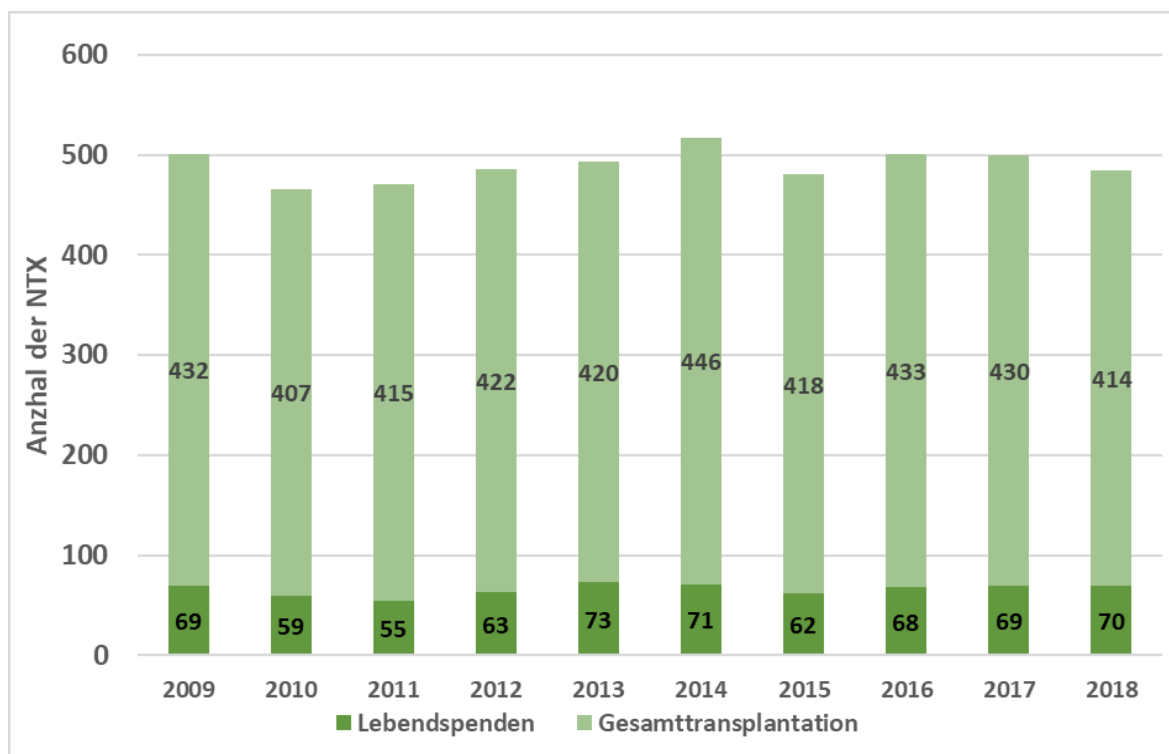


Abbildung 3 Nierentransplantationen in Österreich
angelehnt an ÖDTR 2018 (10)

Die Rate der Nierentransplantationen in Österreich ist über die Jahre nahezu gleich geblieben (Abbildung 3), trotz Bemühungen, den Spenderpool zu erweitern. Das durchschnittliche SpenderInnenalter betrug im Jahr 2018 55 Jahre, während es noch 1990 bei 34 Jahren lag (11).

1.1.3 Organallokation

Während die Transplantation von Lebendspenden über die jeweiligen Zentren selbst organisiert wird, erfolgt die Koordination der postmortem Organverteilung über Eurotransplant (ET) in den sogenannten ET-Ländern. Zu den ET-Ländern gehören Österreich, Deutschland, Kroatien, Slowenien, Ungarn und die Beneluxländer Belgien, Luxemburg und die Niederlande (12). Die Verwendung von DCD-Nieren als Transplantat ist nur in Österreich, Belgien und den Niederlanden zulässig.

Die strikt strukturierte Organallokation innerhalb der ET-Länder von passendem SpenderIn und EmpfängerIn erfolgt mittels Punktesysteme im Rahmen des Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) (12).

Aufgrund zunehmender Organknappheit, steigendem SpenderInnen- und EmpfängerInnenalter sowie einer Zunahme an Warteliste-PatientInnen und verlängerten Wartezeiten in den letzten Jahrzehnten wurden verschiedene Strategien verfolgt, mit dem Ziel, den Spenderpool zu erweitern. Damit soll die Spanne zwischen Organangebot und -nachfrage minimiert werden (13).

1.1.3.1 Extended criteria donors (ECD)

Um die Spanne zwischen Organangebot und -nachfrage zu minimieren, wurden unter anderem die Auswahlkriterien für Organtransplantation erweitert. Dies führte dazu, dass Organe verwendet wurden, die früher als ungeeignet galten. Es kam zu einer Verwendung von Nieren älterer, multimorbider SpenderInnen, sogenannte expanded criteria donor (ECD), welche sich bis heute etabliert hat (14, 15).

Die genaue Definition der ECD ist weltweit heterogen. Laut Definition der Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz zählen zu den ECD-Nieren Transplantate von SpenderInnen, die entweder älter als 60 Jahre sind oder 50-59 Jahre alt sind und mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllen: zerebrovaskuläres Ereignis als Todesursache, Hypertonie in der Vorgeschichte oder ein Serum-Kreatinin >1,5mg/dl.

Alle anderen DBD-Nieren, die keine der ECD-Kriterien erfüllen, sind sogenannte Standard-Criteria-Donor (SCD). Der SCD entspricht einem 35 Jahre alter Mann, bei dem keine Hypertonie bzw. Diabetes Mellitus besteht und ein Verkehrsunfall als Todesursache vorliegt.

Nieren von ECD-SpenderInnen, auch bezeichnet als marginale SpenderInnen, haben im Vergleich zu SCD-Nieren ein 70 % erhöhtes Risiko eines Transplantatversagens innerhalb des ersten Jahres (16) und sind mit schlechteren Outcomes assoziiert (17, 18). Allerdings offenbarten mehrere Studien den Vorteil der Verwendung von ECD-Nieren im Vergleich zur Dialysebehandlung und dem Verbleib auf der Warteliste, da diese signifikant das Überleben verbesserten (19, 20).

1.1.3.2 Eurotransplant Senior Program (ESP)

Zusätzlich zum ETKAS wurde 1999 in allen ET-Ländern das Eurotransplant Senior Program (ESP), auch als „old for old Program“ bezeichnet, etabliert. Eine weitere Strategie, um auf die alternde Gesellschaft zu reagieren (12). Bei diesem besonderen Organvergabeverfahren werden zugunsten von EmpfängerInnen ab 65 Jahren lokale Nieren von SpenderInnen ab 65 Jahren vermittelt, bei denen die HLA-Kompatibilität weniger stark berücksichtigt wird. Neben dem Alter sind die erste Nierentransplantation und ein Panel Reactive Antibodies unter 5% weitere Einschlusskriterien.

Vorteile dieses „local matching“ Ansatzes sind verkürzte kalte Ischämiezeiten und kürzere Wartezeiten für älterer NierenempfängerInnen. Im Vergleich von ESP mit ESKAT zeigte Frei *et al.* (21) bei ESP keine negativen Auswirkungen hinsichtlich Transplant- und PatientInnenüberleben.

1.1.3.3 Double kidney transplantation (DKT)

Trotzdem wurden ECD-Nieren in den USA in bis zu 40 % der Fälle abgelehnt (22). Um die Verwendung der ECD-Nieren auszubauen, wurde die Option der Doppelnierentransplantation (DKT, eng.: double kidney transplantation) marginaler Spendernieren mit schlechter Nierenfunktionen eingeführt.

Das Konzept der DKT basiert auf der Transplantation zweier Nieren mit einer doppelten Nephronmasse und den damit einhergehenden Chancen eines besseren Outcomes als bei einer marginalen Einzelnierenspende.

Es zeigte sich, dass Doppelnierentransplantationen mit schlechterer Qualität ähnlich gute Ergebnisse hinsichtlich Transplant- und PatientInnenüberleben wie ECD-Einzelnieren erreichten (23, 24). Die DKT stellt somit eine Möglichkeit der optimalen Nutzung des Spenderpools sowie der Reduzierung der Wartelistendauer dar (25).

Aus den oben genannten Maßnahmen ergeben sich Herausforderungen für die Nierentransplantationen. Eine alternde Gesellschaft führt zu SpenderInnen mit diversen Komorbiditäten und einem immer größer werdenden Anteil an marginalen SpenderInnen, sodass TransplantatmedizinerInnen immer häufiger mit der Entscheidung pro oder contra einer sogenannten marginalen Spenderniere konfrontiert sind.

Neben dem hohen Alter und den aus der immunsuppressiven Therapie bedingten Komplikationen (s. Kapitel 1.1.5 Immunsuppression nach NTX) besitzen ältere ECD-NierenempfängerInnen generell ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität als nicht ECD-NierenempfängerInnen (16, 26, 27). Zudem können einige Risikofaktoren wie Hypertonie und Diabetes Mellitus in Folge der Immunsuppression entstehen oder sich aggravieren.

Um die bestmögliche Auswahl der Spenderniere zu klassifizieren, wurden Werkzeuge zur Entscheidungshilfe entwickelt, die im Idealfall zur Transplantation jener Nieren führen sollten, die das PatientInnen- und Transplantatüberleben nicht einschränkt.

1.1.4 Entscheidungshilfen in der Organallokation

Jedes Transplantationszentrum kann entscheiden, ob es die von der ET empfohlen Organe für eine Transplantation akzeptiert oder ablehnt. Um diese Entscheidung vor allem in Bezug auf die bestmögliche Ausschöpfung des ECD-Pools zu erleichtern, wurden verschiedene Risiko Scores entworfen.

1.1.4.1 Remuzzi Score

Sollte eine ECD-Niere sich nicht für Einzelnierenspende (SKT) eignen, bestünde die Doppelnierentransplantation als Alternative. Hierfür wurde im Jahr 2006 eine vielversprechende Entscheidungshilfe von Remuzzi *et al.* (28) konzipiert. Sie beruht auf einem histologischen Score, der vor einer Implantation erhoben wird. Zur Berechnung des Remuzzi Scores wird eine Nullbiopsie durchgeführt und anhand vier verschiedener Kompartimente quantifiziert: Glomeruli (Glomerulosklerose), Tubuli (Tubuläre Atrophie),

Interstitium (Interstitielle Fibrose) und Gefäße (Vaskuläre Läsionen). Es werden jeweils 0 – 3 Punkte vergeben. Eine SKT wird bei einem Gesamtscore von 0 - 3 empfohlen, eine DKT zwischen 4 – 6 und bei einem Score von 7 oder höher wird die Niere nicht für eine Transplantation empfohlen. Remuzzi *et al.* berichteten in ihrer Studie über ein hervorragendes 3 Jahres Transplantationsüberleben bei DKT sowie einem vergleichbar guten Outcome des Transplantatüberleben zwischen ECD-SKT bzw. ECD-DKT und jüngeren SpenderInnen (SKT, <60 Jahre) (28, 29).

Andere Studien, unter anderem die von Lorenete *et al.* (30), zeigten, dass das Langzeitüberleben von SKT-Nieren im old for old-Programm bei einem Score von 3 keinen signifikanten Unterschied zu Nieren mit einem Score von 4 aufwies. Die Gruppe um Lorenete empfahl, dass Nieren ab einem Gesamtscore von 5-6 für DKT verwendet werden sollten. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Studie von Losappio *et al.* (31) festgestellt.

Ein Nachteil des bewährten histologischen Verfahrens ist die zeitintensive Technik, sodass diese im klinischen Alltag schwer umsetzbar ist. Eine potenzielle Alternative ist die Gefrierschnitttechnik, jedoch wurde diese anhand des Remuzzi-Score noch nicht validiert (28, 32).

1.1.4.2 Kidney Donor Risk Index & Kidney Donor Profil Index (KDRI & KDPI)

Ein weiteres Hilfsmittel zur Entscheidungshilfe für die Zustimmung oder Ablehnung einer Spenderniere ist, neben der binären ECD-Klassifikation, der im Jahr 2009 von Rao *et al.* (33) präsentierte Kidney Donor Risk Index (KDRI).

Der KDRI wurde im Zuge der Problematik der hohen Ablehnungsraten marginaler Spendernieren (ECD-Nieren) von über 40% (34), bei zunehmenden Diskrepanz von Organangebot und Nachfrage, in das amerikanische Allokationssystem „Kidney Allocations System“ (KAS) im Jahre 2014 eingeführt.

Der KDRI berechnet das relative Risiko eines Transplantatversagens. Das Versagen wird als erneute Transplantation, Tod oder Rückkehr zur Dialysetherapie definiert und wird anhand von zehn spezifischen Spendercharakteristika berechnet. Die zehn spezifischen Spendercharakteristika sind Alter, Größe, Gewicht, Ethnie, Hypertonie, Diabetes Mellitus, Todesursache, Serumkreatinin, Hepatitis Virus C (HCV) Status und DCD-Status. Sie wurden anhand des Graftoutcomes von 70.000 nierenersttransplantierten Erwachsenen

(<18 Jahre) aus den USA von 1995-2005 mittels des Cox Regressionsmodel von Rao (33) als outcome-beeinflussend identifiziert.

Der KDRI bewertet die Qualität der Spenderniere als numerisches Maß, verglichen mit einem Referenzdonor- KDRI von 1,0 (40 Jahre, keine Vorgeschichte von Diabetes Mellitus oder Hypertonie, Serumkreatinin von 1.0 mg/dl, negativer HCV -Status und traumatische bedingter Hirntod). Ein KDRI von 1,5 bedeutet ein 1,5-faches erhöhtes Risiko eines Graftversagen im Vergleich zum Referenzdonor. Der ausschlaggebende Parameter der KDRI ist das Spenderalter, besonders bei über 50-jährigen SpenderInnen (33).

Das relative Risiko des KDRI, umgerechnet in eine kumulative prozentuale Skala (Perzentilenwert 0-100%) und verglichen mit einer Referenzpopulation (alle transplantierten Nieren des vergangenen Jahrs in den USA), wird als Kidney Donor Profile Index (KDPI) bezeichnet. Ein KDPI von 90% bedeutete, dass das Risiko für ein Graftversagen höher ist als 90% aller transplantierten Nieren des vorigen Jahres.

Infolge des Einsatzes des KDPI/KDRI-Scores erhöhte sich die Anzahl der Nierentransplantationen um ca. 25% in den Vereinigten Staaten (35). Die Anwendbarkeit konnte auch in anderen charakteristischen Patientenkollektiven, z.B. in Spanien und Deutschland, validiert werden (36, 37).

Allerdings sollte die alleinige Verwendung des KDPI zur Prognose der SpenderInnen- und EmpfängerInneneignung kritisch gesehen werden, da aufgrund des Labeling Effekts Nieren mit höheren KDPI/KDRI eher abgelehnt werden (38), obwohl verschiedene Studien zeigten, dass ältere NierenempfängerInnen auch von marginalen Spendernieren mit hohem KDPI (>85%) im Überleben profitierten (39, 40).

1.1.5 Immunsuppression nach NTX

Die immunsuppressive Therapie wird bei Nierentransplantationen durchgeführt, um die Gefahr einer akuten immunologischen Abstoßungsreaktion und dem Verlust der Spenderniere vorzubeugen und somit das Langzeitüberleben des Transplantates und der PatientInnen zu sichern. Hierfür werden diverse Kombinationen von verschiedenen Immunsuppressiva mit unterschiedlichen Wirkmechanismen verwendet, um jeweils verschiedene Schlüsselschritte der Immunantwort zu inhibieren. Eines der primären Ziele

in der Immunsuppression sind CD4 Lymphozyten (T-Lymphozyten, T-Zell), die eine wichtige Rolle in Immunreaktionen spielen (41).

Die Immunsuppression teilt sich in eine Induktionstherapie und Erhaltungstherapie auf. Die Induktionstherapie wird zum Zeitpunkt der Transplantation verabreicht und besteht aus der Kombination von einem T-Zell-depletierende Antikörper oder einem Interleukin-2-Rezeptorblocker-Antikörper mit einem Glukokortikoid (42). Die Erhaltungstherapie wird unmittelbar nach der Induktionstherapie eingeleitet und für die Transplantatlebensdauer eingenommen. Für die Erhaltungstherapie stehen verschiedene Immunsuppressiva zur Verfügung. Derzeit wird die gängige immunsuppressive Erhaltungstherapie bei Nierentransplantieren mit einem Triple-Regime, bestehend aus einem Calcineurininhibitor (Cyclosporin A, Tacrolimus), einem Antimetaboliten (Mycophenolat-Mofetil, Azathioprin) und Glukokortikoiden (Methylprednisolon, Prednisolon), entsprechend der 2009 KDIGO-Guidelines für Nierentransplantationen durchgeführt (42). Mehrere randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und Metaanalysen (43–47) zeigten eine über 90 %ige Überlebensrate des Transplantates sowie des PatientInnen im ersten Jahr nach NTX und akute Abstoßungsraten unter 20 % infolge der immunsuppressiven Therapie.

1.1.5.1 Erhaltungstherapie

1.1.5.1.1 Calcineurininhibitoren

Cyclosporin A (CyA) wird aus den Pilzen *Tolypocladium inflatum* und *Clindrocarpon lucidum* gewonnen. Sein Einsatz erzielte einen revolutionären Durchbruch in der Reduktion der Abstoßungsreaktionen bei Organtransplantation (48). Die immunsuppressive Wirkung entfaltet sich durch die Bindung an das intrazelluläre Cyclophilin. Dieser Cyclosporin-Cyclophilin-Komplex hemmt die Dephosphorylierung des Nuclear Factor Activating T-cell (NF-AT) und führt zum Sistieren der Produktion verschiedenster Zytokine (z.B. Interleukin-2, TNF-alpha und γ -Interferon), welche eine Rolle in der T-Lymphozytenproliferation und -aktivität spielen und in weiterer Folge die T-Lymphozyten abhängige B-Lymphozytenproliferation verhindern.

Zwei Jahrzehnte später etablierte sich Tacrolimus (Tac) in der immunsuppressiven Therapie. Tacrolimus ist ein Stoffwechselprodukt des Pilzes *Streptomyces tsukubbaensis* und gehört aufgrund seines Wirkmechanismus auf molekulare Ebene ebenfalls zu der

Gruppe der Calcineurininhibitoren (CNI), weist jedoch keine strukturelle Verwandtschaft mit Cyclosporin A auf.

Tacrolimus inhibiert den Calcineurin-Signalpfad durch die Bindung an das intrazelluläre FK-Bindungsprotein 12. Der entstandene Komplex bindet spezifisch und kompetitiv an Calcineurin, sodass ebenfalls die Dephosphorylierung des NF-AT gehemmt wird.

CNI-enthaltende Regime sind ein fester Bestandteil der immunsuppressiven Therapie nach NTX, in denen Tacrolimus seit mehreren Jahren als das CNI der Wahl gegenüber Cyclosporin präferiert wird (46), da mehre Studien geringere akute Abstoßungsreaktionen, geringere Kosten und verbesserte Patientenadhärenz zeigten (44, 49).

Unter den Nebenwirkungen stellt die CNI induzierte Nephrotoxizität weiterhin eine große Problematik dar und manifestiert sich einmal als ein akutes Nierenversagen (AKI: acute kidney injury), das bei Dosisreduktion weitgehend reversibel ist oder als eine chronische fortschreitende nicht reversible Nierenerkrankung bestehen bleibt (50–52). Die akute und chronische Nephrotoxizität ist annähernd gleich in beiden Wirkstoffen (53). Jedoch besteht bei niedrig dosiertem Tacrolimus eine niedriger nephrologische Toxizität, ohne das Gesamtoutcome zu minimieren (45, 54).

Weitere Nebenwirkungen, die häufiger bei Tacrolimus als unter Cyclosporin A auftreten, sind die Neurotoxizität (Tremor, Kopfschmerzen), eine starke diabetogene Wirkung mit erhöhten Raten eines posttransplant Diabetes Mellitus (PTDM) (48) sowie gastrointestinale Beschwerden (Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie) und Alopezie. Hingegen treten bei Cyclosporin A Hirsutismus, Gingiva-Hyperplasie, Dyslipidämie und Hypertonie häufiger auf als bei Tacrolimus (44, 48, 55).

1.1.5.1.2 Antimetabolite

Zu dieser Gruppe der Immunsuppressiva zählen Mycophenolat-Mofetil (MMF), Mycophenolsäure (MPA) und Azathioprin.

MMF und MPA sind potente, nicht kompetitive reversible Hemmer der Inosinmonophosphatase-Dehydrogenase (IMPDH), ein Schlüsselenzym in der *de novo* Purinsynthese, das für die RNA- und DNA-Synthese von T- und B-Lymphozyten essentiell ist und in weiterer Folge die Proliferation von T- und B-Lymphozyten inhibiert.

Beide Immunsuppressiva besitzen eine T- und B-Lymphozyten Selektivität, da andere Zellen weitere Wege (Salvage-Pathway) für ihre Biosynthese nutzen können (48).

Sowohl MMF als auch MPA zeigen eine ähnlich gute Effizienz und Sicherheit (56, 57). Insgesamt sind aufgrund der spezifischen Wirkung von MMF und MPA nur wenige Nebenwirkungen vorhanden. Die unerwünschten Nebenwirkungen sind Anämie und Leukopenie infolge der Knochenmarksuppression und gastrointestinale Beschwerden (58). Bei einigen Patientenpopulationen (Diabetiker, bekannte Verdauungsstörungen, Wechsel von MMF zu MPA innerhalb 6-12 Monaten nach NTX) scheint es, dass die MPA-Einnahme zu weniger gastrointestinalen Beschwerden führt (59).

Der dritte Antimetabolit ist Azathioprin, ein Purinanalogon, das ebenfalls den de - novo Purinsignalpfad durch Hemmung der Purinsyntheseenzyme inhibiert und somit die T- und B-Lymphozytenproliferation unterdrückt. Häufig vorkommende Nebenwirkung beinhalten dosisabhängige Knochenmarksuppression und gastrointestinalen Beschwerden.

Seit der Einführung von MMF und MPA werden diese als Antimetabolite in der immunsuppressiven Therapie gegenüber Azathioprin aufgrund geringerer akuter Abstoßungsreaktionen und verbessertem Transplantatüberleben bevorzugt (60, 61).

1.1.5.1.3 Glukokortikoide

Glukokortikoide werden aufgrund ihrer immunsuppressiven und antiinflammatorischen Wirkung von Beginn an in der Immunsuppression verwendet und sind weiterhin ein fester Bestandteil in vielen Therapieprotokollen. Sie werden häufig zur Langzeitimmunsuppression in niedrigeren Dosierungen unmittelbar in der Posttransplantationsphase und bei akuten Abstoßungsreaktionen in höheren Dosen gegeben. Allerdings besteht derzeit noch kein einheitlicher Konsensus über die optimale Dosierung oder das Schema der Glukokortikoidtherapie nach NTX (42).

In der rezenten Harmony-Studie (62) konnte bei immunologischen niedrig RisikopatientInnen mit steroidausschleichenden Regime geringe Raten von PTDM und keine erhöhten Abstoßungsreaktionsraten innerhalb der ersten 12 Monate nach NTX beobachtet werden. Demgegenüber zeigten Mourad G *et al.* (63) in ihrer Studie, die steroidfreie mit steroidausschleichenden Regimen verglich, keinen Vorteil bezüglich

PTDM nach sechs Monaten. Allerdings traten im steroidfreien Arm erhöhte Abstoßungsreaktionsraten auf.

Die immunsuppressive und unspezifisch antiinflammatorische Wirkung von Glukokortikoiden entsteht vor allem durch die Inaktivierung der Transkriptionsfaktor NF-KB (Nukleärer Faktor kappa B) und AP-1 (Activator Protein 1) (64), sodass die Synthese diverser proinflammatorische Zytokine inhibiert wird.

Glukokortikoide wirken nicht spezifisch und besitzen ein breites Spektrum an unerwünschten Wirkungen mit negativen Einflüssen auf das kardiovaskuläre Outcome. Sie führen beispielsweise zu Dyslipidämie, Glukosetoleranzstörung, posttransplant Diabetes Mellitus (PTDM) und Hypertonie, die für sich alleinstehende kardiovaskuläre Risikofaktoren sind (65).

1.1.5.1.4 Mammalian-Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitoren

Rapamycin, auch als Sirolimus bekannt, wird aus dem Bodenpilz *Streptomyces hygroscopicus* gewonnen und gehört zu der Gruppe der mTOR-Inhibitoren. Die mTOR-Inhibitoren besitzen ein breites Wirkprofil mit antiproliferativen, antiinflammatorischen, antiviralen und antitumorösen Effekten (66).

Seine immunsuppressive Wirkung äußert sich durch Hemmung der Lymphozyten-Aktivierung und -Proliferation, jedoch nicht wie bei den CNI durch Hemmung der IL2-Synthese, sondern infolge der Hemmung der IL-2 abhängigen Signaltransduktion am Rezeptor (67). Dieser Effekt beruht auf der Bindung von Rapamycin an den intrazellulären FKBP-12, bei der der gebildete Komplex die Proteinkinase mTOR hemmt und Lymphozyten in der G1-Phase des Zellzyklus arretieren.

Everolimus ist ein Derivat von Sirolimus mit gleichem Wirkmechanismus, jedoch einer kürzeren Halbwertszeit und somit besserer Steuerbarkeit.

Wichtige Nebenwirkungen sind in der Frühphase nach NTX eine verzögerte Transplantatfunktion, Wundheilungsstörungen und eine Lymphozele. Hingegen präsentieren sich in der Langzeitapplikation eine Hyperlipidämie, eine Leukopenie, eine Anämie und Thrombozytopenie. Die mTOR-Inhibitoren weisen selbst keine Nephrotoxizität auf, jedoch verstärken sie bei Kombinationstherapien die nephrotoxische Wirkung von CNI (Hemmung des CNI-Metabolismus durch CYP3A) (68). Bei

CNI-Unverträglichkeit oder CNI-assoziierten Nebenwirkung stellen mTOR-Inhibitoren eine Alternative dar. In einem Review von 33 RCT-Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied im PatientInnenüberleben, jedoch war die Nierenfunktion im zweijährigen Follow-Up besser bei erhöhten Raten von Dyslipidämie und Lymphozele (69). Das Risiko maligner Erkrankung ist unter Sirolimus reduziert, jedoch sind kardiovaskuläre und infekt-assoziierten Tode im Vergleich zu Therapieregimen ohne Sirolimus erhöht (70).

1.1.5.1.5 Belatacept

Der Co-Stimulationsblocker Belatacept ist ein CTLA4-Ig-Fusionsprotein, das an CD80/CD86 auf antigenpräsentierenden Zellen bindet und dabei ein Co-Stimulationssignal für die T-Lymphozytenaktivierung effektiv blockiert (71).

In der Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT)-Studie und BENEFIT-EXT (Extended Criteria Donors) Studie zeigten sich in beiden Belatacept-Studienarmen erhöhte Raten akuter Abstoßungsreaktionen in der frühen Posttransplantationsphase. Dennoch hatten beide ein signifikant verbessertes Langzeittransplantatüberleben und Transplantatfunktionsraten. Außerdem trat die Posttransplant-lymphoproliferative-Erkrankung (PTLD) häufiger in der Belataceptkohorte auf, besonders bei Epstein-Barr-Virus (EBV)-seronegative PatientInnen (72–75).

De Graav G *et al.* (76) verglich in einer prospektiven randomisierten Studie Belatacept mit Tacrolimus anhand immunologischen NiedrigrisikopatientInnen. Bei LebendspendenempfängerInnen ließen sich häufiger und schwerere Abstoßungsreaktionen bei denen mit Belatacept behandelten PatientInnen demonstrieren. In einer weiteren randomisierte Phase II Studie zeigte die Konversion von CNI zu Belatacept bei stabilen NierenempfängerInnen neben einer milden Verbesserung der Nierenfunktion nach 12 Monate auch ein erhöhtes Risiko für Abstoßungsreaktionen (77).

Viele der genannten Studien evaluierten die Sicherheit und Effektivität von Belatacept. Trotz der ermutigenden Studienergebnisse zeigen sich einige Bedenken und Limitationen, dass Belatacept nicht weitverbreitet in der Immunsuppression von NTX angewendet wurde: Neben erhöhten Abstoßungsreaktionen wurden in beiden zentralen BENEFIT-Studien keine zeitgenössischen Tacrolimus-basierende Regime verwendet, noch wurden größtenteils immunologischen Niederrisikopopulationen verglichen. Zusätzlich fehlen

größere RCT-Studien, die Belatacept mit Tacrolimus-MMF-Regimen vergleichen. Ein weiterer Nachteil in der Verwendung von Belatacept ist die Infusionsapplikation, die mit erhöhten Kosten verbunden ist.

Die wichtige Nebenwirkung der sogenannten EBV-assoziierte PTLD, die vor allem in EBV-seronegativen NierenempfängerInnen auftritt, führte dazu, dass Belatacept bei dieser Gruppe kontraindiziert ist (78).

1.1.5.2 Induktionstherapie

Die Induktionstherapie in der Transplantationsmedizin dient der Prophylaxe von früh auftretender akuter Abstoßungsreaktion, die historisch einen bekannten prognostischen Faktor für den Langzeitverlauf des Transplantatüberleben darstellt. Die Induktionstherapie wird zum Zeitpunkt der Transplantation eingesetzt und gewann an Popularität nach einer Metaanalyse, in der reduzierte Abstoßungsraten und bessere Transplantatüberleben nach zwei Jahren gezeigt wurden (79). Seitdem stieg die Anwendung der Induktionstherapie stetig an und diese kommen in über 80% aller Transplantation zum Einsatz (46), da auch weitere Studien den Benefit der geringen Abstoßungsraten und dem geringeren Transplantatversagen belegten (80, 81).

1.1.5.2.1 Basiliximab

Basiliximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der sich an die alpha-Kette des IL-2 Rezeptors (IL2-R) bindet. IL-2 ist ein essenzieller autokriner Wachstumsfaktor, der die T-Lymphozytenproliferation einleitet (48), sodass eine Unterbindung dieses Weges eine attraktive Möglichkeit der Immunsuppression darstellt.

Basiliximab kommt vor allem zum Einsatz bei PatientInnen mit einem niedrigen bis mittleren immunologischen Risiko (82), da es wenig toxische Effekte besitzt und zur Reduktion von Abstoßungsreaktion führt (58,82). Allerdings sei hier zu erwähnen, dass viele Studien keine Tacrolimus basierenden Regimen verwendeten. Eine rezente Metaanalyse zeigte bei Standard-RisikopatientInnen, die Tacrolimus basierenden immunsuppressiven Therapie erhielten, keinen signifikanten Unterschied in der Abstoßungsraten zwischen IL-2 Induktion und Placebo oder keiner Induktionstherapie (83).

Aufgrund der spezifischen Affinität zu Immunzellen besitzt Basiliximab eine geringe Toxizität und ein geringes Nebenwirkungsspektrum (84).

1.1.5.2.2 Antithymoglobuline

Antithymoglobuline (ATG) sind polyklonale Antikörper, die aus Kaninchen (r-ATG) oder Pferden hATG (h-ATG) gewonnen werden, indem humane Thymozyten oder humanen T-Zell der Leukämie Zelllinie Jurkat als Immunogene injiziert werden. Die polyklonalen Antikörper richten sich gegen verschiedene Oberflächenantigenstrukturen der T-Lymphozyten. Diese ATG-Zielstrukturen befinden sich ebenfalls auf anderen nicht immunologischen und immunologischen Zellen (85), sodass in Folge eine nachhaltige Immunsuppression entsteht.

Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch zeigt sich nach Gabe eine anhaltende T-Zell-Depletion, die erst nach mehreren Monaten das T-Zell-Level vor Applikation erreicht (86). Unter anderen greift ATG über verschiedene Signalwege in die T-Zellaktivierung ein und führt zu einer komplementassoziierten Zellyse und Apoptose der T-Lymphozyten (87), wodurch insbesondere die zellvermittelte Immunität supprimiert wird.

Sowohl im Bereich der Prävention von Abstoßungsreaktionen als auch bei PatientInnen mit einem hohen immunologischen Risiko wird ATG nach aktuellen KDIGO-Leitlinien zur Induktionstherapie eingesetzt (42). In mehreren Studien konnte die Überlegenheit hinsichtlich geringer Abstoßungsraten und 5-Jahres-Outcome bei HochrisikopatientInnen im Vergleich zu IL-2R-Antikörper und Placebo gezeigt werden (86,88).

Ebenfalls wurden ATG und Basiliximab bei niedrig immunologischen RisikopatientInnen verglichen. Hierbei zeigten sich annähernd gleiche Ergebnisse in der Abstoßungsrate und im Transplantatüberleben, jedoch traten bei der ATG behandelten PatientInnenpopulation häufiger CMV-Infektionen auf (43, 89, 90).

In ATG-basierenden Induktionstherapie präsentieren sich folgende Nebenwirkungen: Zytokin-Release-Syndrom, Serumkrankheit, Leukopenie, Thrombozytopenie (91).

Ein Überblick des Nebenwirkungsprofils der Immunsuppressiva ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva in der Erhaltungstherapie angelehnt KDIGO Guidelines 2009 (42)

	Steroide	CyA	Tac	mTOR-Inhibitoren	MMF/ MPA	AZA
Diabetes Mellitus	+	+	++	+	-	-
Dyslipidämie	+	+	-	++	-	-
Hypertonie	++	++	+	-	-	-
Osteopenie	++	+	+/-	-	-	-
Anämie/ Leukopenie	-	-	-	+	+	+
Proteinurie	-	-	-	++	-	-
GFR-Abnahme	-	+	+	-	-	-

(-) bedeutet keine Beeinflussung

CyA= Cyclosporin A, **Tac**= Tacrolimus, **AZA**= Azathioprin, **MMF**= Mycophenolat-Mofetil, **MPA**= Mycophenolsäure

Die Balance zwischen der adäquaten Immunsuppression, der Abstoßungsprophylaxe und den Nebenwirkungen (Tabelle 2) stellt weiterhin eine der Herausforderungen der Nephrologie in Hinblick des Transplantats Langzeitoutcome dar. Infolge der Immunsuppression besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen, Malignome oder kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD), die zu den häufigsten Todesursachen bei funktionierendem Transplantat und als Ursachen für Transplantatverlust gelten.

1.1.6 Komplikationen nach NTX

1.1.6.1 Delayed graft function (DGF)

Die verzögerte Transplantatfunktion (Delayed graft function; DGF) ist eine bedeutende Komplikation unmittelbar nach der Nierentransplantation (92), die eine Dialyse innerhalb der ersten Woche nach der Transplantation benötigt (93). Diverse Studien verwendeten weitere Definitionen der DGF, unter anderem den Serumkreatininanstieg oder die Anurie bzw. Oligurie. Wobei die erstgenannte, eine Dialyse innerhalb der ersten Woche nach NTX, die anerkannteste Definition ist (93, 94).

Die Inzidenz von DGF stieg in den letzten Jahren an und betrifft 25-50% der transplantierten Nieren (95, 96) aufgrund der immer häufiger verwendeten Spendernieren von ECD (97). Zwei rezente Studien zeigten, dass ein Auftreten einer DGF bei postmortalen Organspenden bei der DCD-Gruppe höher ist, als bei der DBD-Gruppe (45-55% vs. 30,8%) (98, 99). Die niedrigsten Raten eines DGF traten bei den Lebendspenden auf (1-8%) (100, 101).

Die Entstehung der DGF resultiert primär aus der postischämischen akuten Tubulusnekrose (ATN) (102), die durch prätransplantare Ischämie (103) und Reperfusionsschäden hervorgerufen wird (94). Das Ausmaß der Ischämie und der reperusionsbedingten Schäden wird wiederum vom Zusammenspiel verschiedener Faktoren beeinflusst (104).

Es gibt eine große Anzahl von Risikofaktoren in der Entstehung der DGF, die sowohl SpenderInnen -assoziierte, als auch EmpfängerInnen- assoziiert sind (Tabelle 3) (94).

Tabelle 3 Risikofaktoren der verzögerten Transplantatfunktion
angelehnt an Mannon 2018 (105)

SpenderInnen-assoziierte Risikofaktoren	EmpfängerInnen-assoziierte Risikofaktoren
DCD > DBD	Dialyse vor Transplantation
Kalte Ischämiezeit	ABO- Inkompatibilität
Alter	Diabetes Mellitus
BMI	BMI
Weibliches Geschlecht	Männliches Geschlecht
Erhöhte Serumkreatininwerte	Vorausgegangene NTX
Warme Ischämiezeit	Panel reaktive Antikörper (PRA)
	Immunsuppressive Therapie

Es besteht ein großer Konsens, dass die Risikofaktoren Spenderalter und kalte Ischämiezeit bedeutend in der Entstehung des DGF sind (106–108). So besitzt ein 60-jähriger Spender ein ca. dreimal erhöhtes Risiko als ein unter 40-jähriger Spender (109). Eine verzögerte Organfunktion (DGF) ist mit höheren Abstoßungsraten und einem schlechteren Kurz- (94) und Langzeitüberleben (96, 110) assoziiert. Diese wiederum bedingen erhöhte Gesundheitskosten aufgrund verlängerter Krankenhausaufenthalte (111). Yarlagadda S. G.

et al. (96) zeigten in ihrer Metaanalyse ebenfalls eine Assoziation zwischen DGF und erhöhten Transplantatverlusts- und Mortalitätsraten.

1.1.6.2 Infektionen

Die Verbesserung der immunsuppressiven Therapie bei Organtransplantationen zur Reduktion der Anzahl von akuten Abstoßungsreaktionen und somit der Verlängerung des Organ- und PatientInnen-Langzeitüberlebens führte jedoch zum Anstieg der Infektionsraten bei transplantierten PatientInnen. Infektionen stellen trotz des Fortschrittes in Diagnostik und Therapie weiterhin gefürchtete Komplikationen dar und zählen nach den kardiovaskulären zu der zweithäufigsten Todesursache bei Transplantatfunktion (112,113).

Das Erregerspektrum beinhalten die gesamte mikrobiologische Bandbreite: Nicht nur klassische ambulante und nosokomiale, sondern auch erhöhte Raten von opportunistischen Infektionen gehören dazu (114). Besonders für die Nierentransplantationen sind das Cytomegalievirus (CMV), das akute Abstoßungsreaktion triggert (115) – oder die BK-Nephropathie als Folge einer Polyomavirus-Infektion, zu erwähnen. Weitere Erreger sind das Epstein-Barr-Virus (EBV), das Varicella-Zoster-Virus (VZV), die Hepatitisviren, das Herpes-simplex-Virus (HSV), die *Listeria monocytogenes*, der *Aspergillus fumigatus*, das Humane Immundefizienz Virus (HIV), das *Mycobacterium tuberculosis* und die *Pneumocystis jiroveci*.

In dem im New England Journal of Medicine publizierten Review „Infection in Solid-Organ Transplant Recipients“ von Fishman aus dem Jahre 2007 (114) beschrieb dieser das individuelle Risiko einer Infektion als sich stets verändernd, aufgrund des breiten Spektrums an prä- und posttransplantativen Risikofaktoren. So spielen neben dem Alter (116, 117), das EmpfängerInnenalter <18 oder >50, das EmpfängerInnengeschlecht, die Immunsuppressionsregime, die Dialysedauer vor NTX, die diabetogene Nephropathie und der CMV-seropositive SpenderInnenstatus (118) sowie die Erregerreaktivierung und verlängerte Hospitalisierungszeiten eine wichtige Rolle (114).

Es gibt drei effektive Therapieansätze in der Bekämpfung der Infektionsraten: 1.) die Prophylaxe (antimikrobielle Therapie), 2.) die präemptive Therapie und 3.) Impfungen (119). Die Prophylaxe basiert auf einer präventiven Therapie für alle Transplantierten innerhalb eines zeitlichen definierten Rahmens. Dem gegenüber steht die präemptive

Therapie, mit engmaschigen monitorisierenden Kontrollen (mithilfe von sensitiven Assays z.B. CMV- oder BK-Polyomavirus PCR) zur frühzeitigen Erkennung einer beginnenden aktiven Infektion und deren Therapieeinleitung (114). Der dritte Ansatz der Impfungen kann in Anbetracht der lebenslangen Immunsuppression aufgrund der Inhibierung der B- und T-Zellproliferation und Immunantwort nur in einem geringen Maße vor Infektionen schützen (120, 121). Zudem sind Lebendimpfungen bei OrganempfängerInnen kontraindiziert.

1.1.6.2.1 CMV-Infektion

Die CMV-Infektion ist eine der am häufigsten vorkommenden Infektionen (122) und zählt zu den häufigsten Komplikationen bei NTX-PatientInnen (123). Das Cytomegalievirus ist ein humanpathogenes Virus und gehört zur Gruppe der Herpesviren. Nach einer Primärinfektion- meist im Kindesalter- verbleibt das Virus, aufgrund seiner Fähigkeit der lebenslangen Latenz mit Durchseuchungsraten von 70-90% bei Erwachsenen, dauerhaft im Organismus (124, 125). Eine CMV-Infektion kann im Rahmen einer Erstinfektion bei seronegativen EmpfängerInnen oder nach Reaktivierung seropositiver EmpfängerInnen erfolgen.

Die Entstehung einer posttransplantat CMV-Infektion oder Erkrankung ist vom CMV-Serologiestatus des Spenders (eng.: Donor, D) und des Empfängers (eng.: Recipient, R) entscheidend abhängig, sodass vor jeder NTX eine CMV-Statusbestimmung zur Risikogruppeneinteilung erfolgt. Das höchste Risiko besteht bei der Konstellation von seronegativen EmpfängerInnen (R-) und seropositiven SpenderInnen (D+).

Ohne Prophylaxe tritt bei über 90 % der immunologische naiven, seronegative PatientInnen (R-) eine CMV-Virämie auf und bei mehr als 50 % treten symptomatische Infektionen auf (126, 127). Vergleichend hierzu zeigten circa 40–60% der seropositiven EmpfängerInnen (R+) ohne Prophylaxe eine Virämie (127). Des Weiteren beeinflusst die Immunsuppression je nach Protokoll das CMV-Infektionsrisiko. Immunsuppressive Therapieprotokolle mit Thymoglobulin gelten als Risikofaktoren, während mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) einen gewissen protektiven Effekt zeigen (128, 129).

Das klinische Bild einer CMV-Infektion wird meist innerhalb der ersten zwölf Monate nach Vollendung der Prophylaxe in Form von Fieber und einer Neutropenie beobachtet und als „CMV-Syndrom“ bezeichnet (114). Sie geht oft mit einer leichten Hepatitis einher und weiteren Symptomen wie Myalgien und Abgeschlagenheit. Manche PatientInnen

entwickeln eine CMV-invasive Erkrankung mit verschiedenen möglichen Organbeteiligungen (Kolitis, Hepatitis, Pneumonitis, Retinitis, Encephalitis, Nephritis). Neben den direkten Effekten erhöht einer CMV-Erkrankung das Infektionsrisiko für anderer Erreger (*P. Jiroveci*, *Listeria*, *Candida* und *Aspergillus*, EBV assoziierte PTLD (130) und triggert möglicherweise eine Transplantatabstoßung (115, 131, 132).

1.1.6.2.2 Polyomavireninfektion

Polyomaviren sind unbehüllte doppelsträngige DNA-Viren, hierzu zählt insbesondere das BK-Virus, welches aufgrund seiner potenziellen Komplikationen eine besondere Bedeutung bei Nierentransplantationen besitzt.

Nach einer im Kindesalter stattgefunden - meist asymptomatischen Primärinfektion - etabliert das BK-Virus eine lebenslange Latenz im Harntrakt (uroepitheliale und renale tubuläre Zellen) (133, 134) mit einer Seroprävalenz von 80-90% in der Allgemeinbevölkerung (135, 136).

Bei immunsupprimierten Nierentransplantierten tritt eine Reaktivierung oder eine Primärinfektion des BK-Virus innerhalb des ersten Jahres auf mit sequentiellen Vorschreiten dreier Stadien: beginnend mit einer BK-Virurie (1.Stadium) bei 20-25% der nierentransplantierten PatientInnen, gefolgt von einer BK-Virämie (2.Stadium) bei 12% (137, 138), die bei bis zu 10% der NTX-PatientInnen in eine BK-Nephropathie (3.Stadium) münden (139–141). Eine BK-assoziierte Nephropathie (eng.: BK-Polyomavirus associated Nephropathy) (BKVAN) verursacht bei über 50% ein Transplantatfunktionsverlust (142). Typischerweise verläuft eine BK-Nephropathie wie die Virurie und Virämie asymptomatisch mit dem einzigen Hinweis im Anstieg des Serumkreatinins als Zeichen einer Progression der Transplantatfunktionseinschränkung (143). Aufgrund keiner aktuell bestehenden spezifischen antiviralen Therapie ist der wesentliche Eckpfeiler in der Prävention und Therapie der BK-Nephropathie, die entsprechend Reduktion der Immunsuppression (42, 144), mit dem Ziel der Wiederherstellung der BK-Virusimmunität ohne der Initiierung einer Abstoßungsreaktion. Mit Einführung standardisierter Screening Protokolle konnten die Transplantatverlusten reduziert werden (137).

1.1.7 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen (eng.: cardiovascular disease, CVD) sind ein zentrales Problem, sowohl für das PatientInnen- als auch das Transplantatüberleben. CVD stellen die weltweit häufigste Todesursache nach Nierentransplantation dar (145–147).

Zwar ist das Risiko tödlicher bzw. nicht-tödlicher kardiovaskuläre Ereignisse nach NTX geringer als das der PatientInnen auf der Warteliste (148–151), jedoch im Vergleich zur Normalpopulation ohne Nierenerkrankung deutlich erhöht (152). Die meisten kardiovaskuläre Ereignisse treten am häufigsten in der Phase der Transplantation ein (148, 150, 153).

Nierentransplantierte haben eine einzigartige Akkumulation von kardiovaskulären Risikofaktoren. Neben den klassischen Risikofaktoren - wie Hypertonie, Diabetes Mellitus, Nikotinabusus, Dyslipidämie, Adipositas - welche generell bereits im Zusammenhang mit der chronischen Nierenerkrankung stehen, sind die CKD-assozierte Risikofaktoren - auch nicht-klassische Risikofaktoren genannt - zu berücksichtigen (Tabelle 4), (154, 155). Die klassischen und nicht klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren werden beeinflusst durch modifizierende transplantationsspezifische Faktoren, vor allem der Immunsuppressiva (Tabelle 3). Dies ergibt eine Risikokonstellation, mit einer daraus folgenden Verschärfung der kardiovaskulären Situation, die letztendlich in dem kardiovaskulären Tod münden kann (156, 157).

In Tabelle 4 sind diese Risikofaktoren aufgelistet; ausgewählte Risikofaktoren werden genauer angeführt.

Tabelle 4 Klassische und CKD-assoziierte kardiovaskuläre Risikofaktoren
angelehnt an Nitesh N Rao 2018 (158)

Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren	CKD-assoziiertes kardiovaskuläre Risikofaktoren
Hypertension	Eingeschränkte Nierenfunktion
Diabetes mellitus	Proteinurie
Dyslipidämie	Urämie
Adipositas +/- Metabolischem Syndrom	Anämie
Nikotinabusus	Linksventrikuläre Hypertrophie
	CKD-MBD
	Hyperhomocysteinämie

1.1.7.1 Klassische Risikofaktoren

1.1.7.1.1 Hypertonie

Die Prävalenz der multifaktoriell bedingten Hypertonie beträgt nach NTX 50 bis 80 % (159, 160). Neben der Immunsuppression, besonders mit Cyclosporin und Tacrolimus, tragen eine verzögerte und/oder chronische Transplantatdysfunktion, DCD-Nieren (speziell mit positiver Hypertonievorgeschichte) und eine Nierenarterienstenose zur Hypertonie bei (161–165). Die Hypertonie bei Nierentransplantierten ist mit einem schlechten Langzeitgraftoutcome und Graftverlust assoziiert (166) und kann zu einer linkventrikulären Hypertrophie führen, die neben der Hypertonie an sich ein Risikofaktor für ein Herzversagen und erhöhter Mortalität ist (161, 167–170).

1.1.7.1.2 Dyslipidämie

Die Dyslipidämie ist eine häufige vorkommende Komplikation, mit einer Prävalenz über 60 % bei Nierentransplantierten (171). Ein Neuauftreten bzw. eine Verschlechterung der Fettstoffwechselstörung resultiert in der Applikation von Immunsuppressiva (Sirolimus, CNIs und Glukokortikoide) (172). Die Dyslipidämie stellt einen Hauptrisikofaktor für CVD und das verringerte Transplantatüberleben dar (173).

1.1.7.1.3 Adipositas

Der Fettleibigkeitstrend der Normalbevölkerung spiegelt sich auch in der NTX-Population wider. So konnte anhand einer Studie (174) gezeigt werden, dass von 27.372 Nierentransplantierten 20 % Adipositas Grad I (BMI 30-34,9kg/m²) oder Adipositas Grad II (BMI > 35kg/m²) aufweisen und weitere 30 % übergewichtig (BMI 25-29,99kg/m²) sind. Die Gewichtszunahme nach NTX ist ein häufig beobachtetes Phänomen, basierend auf einem gesteigerten Appetit, körperlicher Inaktivität und der Glukokortikoidtherapie (175). Die Adipositas hat eine klare Assoziation mit Hypertonie, Dyslipidämie, Metabolischem Syndrom und Proteinurie. Jeder dieser Faktoren erhöht für sich alleine bereits das kardiovaskuläre Risiko (176).

1.1.7.1.4 Post-Transplantation- Diabetes Mellitus (PTDM)

Sowohl der Diabetes Mellitus vor NTX als auch der neu aufgetretene Post-Transplantation-Diabetes Mellitus (PTDM) führen zu kardiovaskulären Komplikationen nach NTX (148,150). Kaisek *et al.* (177) demonstrierte, dass nierentransplantierte Diabetiker ein circa dreifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gegenüber Nicht-Diabetikern besitzen.

Die Auswirkung des neu aufgetretenen Post-Transplantation-Diabetes auf das Outcome bei NTX wird verdeutlicht anhand der Assoziation mit verfrühten kardiovaskulären Erkrankungen und erhöhten Mortalitätsraten (178, 179). Viele prädisponierende Faktoren, die für Diabetes Mellitus bei Nichttransplantierten gelten, wurden auch als Risikofaktoren für PTDM identifiziert. Hierunter zählen: höheres Alter (>40-45 Jahre) (180), Ethnie (181), Übergewicht und Adipositas (182, 183), genetische Prädisposition (184) und familiäre Vorgeschichte mit Diabetes Mellitus (185). Hinzukommen spezifische Transplantationsfaktoren u.a. diabetogen wirkende Immunsuppressiva (Glukokortikoide, CNI, mTOR-Inhibitoren), virale Infektionen (CMV (186)) oder Hypomagnesiämie nach NTX (187).

Die Inzidenz wird wesentlich vom Alter und der Zeitspannendauer nach NTX beeinflusst (180) und zeigt einem biphasischen Inzidenzverlauf: primärer Peak innerhalb der ersten Monate nach NTX (188), gefolgt von einem zweiten Anstieg innerhalb des zweiten und dritten Jahres nach der Transplantation (189).

1.1.7.2 CKD-assoziierte kardiovaskuläre Risikofaktoren

1.1.7.2.1 Eingeschränkte Nierenfunktion

Die eingeschränkte Nierenfunktion wird typischerweise mithilfe der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) quantifiziert. Bei nichttransplantierten PatientInnen mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) konnte die Verknüpfung zwischen einer reduzierten eGFR und einem erhöhten Risiko für CVD dargestellt werden (190–192).

Foster *et al.* (193) beschrieben bei Nierentransplantierten, dass die eGFR unter 45 mL/min pro 1,73m² ebenfalls als ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Events und Mortalität gewertet werden kann. Zusätzlich zeigten Weiner *et al.* (194), dass bei einer Zunahme der eGFR um 5mL/min pro 1,73m² unterhalb der oben genannten Schwelle sich das Risiko für CVD um 15% reduziert. Diese Studien heben die Relevanz in der Erhaltung der optimalen Graftfunktion hervor, um das kardiovaskuläre Risiko bei Nierentransplantationen positiv zu beeinflussen.

1.1.7.2.2 Albuminurie

Generell stellt eine Albuminurie in Kombination mit einer reduzierten eGFR sowohl in der CKD- als auch in der Normalpopulation einen Risikofaktor für Nierenversagen, kardiovaskuläre Erkrankungen und eine Mortalität dar (195). 2018 demonstrierten Weiner *et al.* (196), dass eine Albuminurie mit einer Albumin Clearance Rate (ACR) von 30 bis 299mg und > 300mg/g im Vergleich zu einer ACR von <10mg/g, auch bei Nierentransplantierten ein unabhängiger Risikofaktor für Graftversagen, CVD- und Mortalität ist.

1.1.7.2.3 Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren

Viele weitere Risikofaktoren für CVD, die bei Nierentransplantierten vorkommen, sind identifiziert worden. Unter anderem ist die Länge der Zeitspanne der Dialyse vor NTX mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Tode nach Transplantation assoziiert (190).

Des Weiteren findet sich eine Anämie als Risikofaktor für CVD. Zum Zeitpunkt der Transplantation haben die meisten PatientInnen im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz mit reduzierter endogenen Erythroproteinproduktion und Eisenmangel eine Anämie. Innerhalb der ersten postoperativen Phase besteht bei 76 % der

NTX-PatientInnen eine Anämie (197). Innerhalb der ersten 12 Monate verbessert sich diese mit reduzierten Raten in den folgenden Jahren nach NTX (197, 198), sodass die Gesamtprävalenz der Anämie bei Nierentransplantierten bei 30-40 % liegt (199). Dies lässt die Annahme zu, dass die Anämie nach NTX nicht nur eine direkte Folge der unkorrigierten Anämie vor Transplantation ist. Risikofaktoren für eine Anämie nach NTX sind eine suboptimale Transplantatfunktion, Immunsuppression (mTOR-Inhibitoren, Azathioprin) und ACE-Hemmer oder AT1-Blocker Einnahme (197, 200). Sowohl bei der CKD-Population als auch bei der NTX-Population beeinflusst die Anämie die linksventrikuläre Hypertrophie (167) und geht mit einem erhöhten Risiko bei der NTX-Population für Graftversagen und Todesraten einher (198).

1.2 Ziel der Diplomarbeit

Innerhalb der NTX-Population stellen kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache dar. Die individuelle Risikoeinschätzung ist in der Nierentransplantation von zentraler Bedeutung, sodass diesbezüglich seit 2007 in einem Konsensus der österreichischen Transplantationszentren Empfehlungen für das kardiovaskuläre Screening aufgeführt sind (201). Dabei werden unter anderem Laborparameter und apparative Untersuchungen erhoben, die zur kardiovaskulären Risikoeinschätzung hilfreich sein können. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, transplantationsspezifische Parameter und deren Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko nach NTX zu evaluieren, und jene zu identifizieren, die einen prädiktiven Wert in der kardiovaskulären Risikostratifizierung besitzen.

2 Material und Methoden

2.1 PatientInnen- Kollektiv

In der durchgeführten retrospektiven monozentrischen Datenanalyse am Landes-Krankenhaus (LKH) Graz wurden alle PatientInnen (n= 676), denen am Transplantationszentrum des LKH Graz zwischen 01.01.2003 und 31.12.2005 eine Niere transplantiert wurde, evaluiert.

Von den 676 evaluierten PatientInnen wurde jene ausgeschlossen, deren TX die folgenden Kriterien nicht erfüllten: Alter >18 Jahre, Einzelorgantransplantation und vollständige Datenerfassung (n= 126). Somit ergab sich ein Patientenkollektiv von 550 EmpfängerInnen (Abbildung 4).

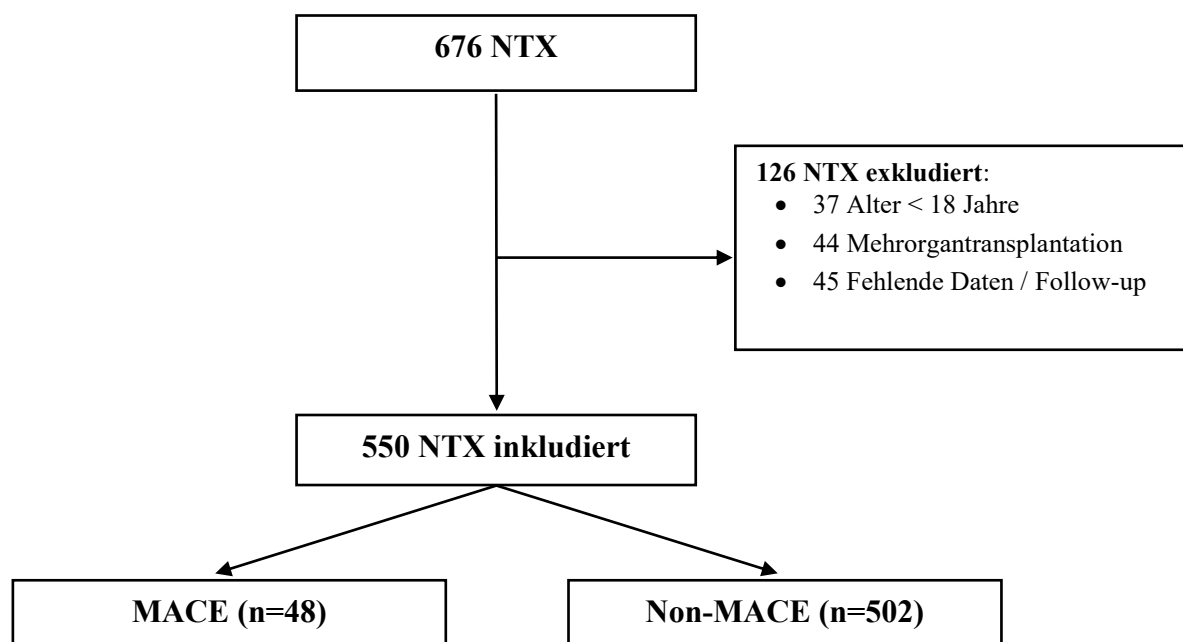


Abbildung 4 Auswahl des Studienkollektivs
MACE: Major Adverse Cardiac Event

Die Evaluierung des kardiovaskulären Outcomes wurde anhand des Auftretens eines schwerwiegendes unerwünschtes kardiales Ereignis (Major Adverse Cardiac Event (MACE)) innerhalb der ersten zwei Jahre nach NTX als kombinierter Endpunkt festgelegt und enthält folgende Vorkommnisse:

- Gesamtmortalität
- Auftreten eines akuten Koronarsyndrom (instabile Angina Pectoris, ST-Hebungsinfarkt (STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI)
- Auftreten eines Insults bzw. einer transtoriellen ischämischen Attacke (TIA)
- Hospitalisierung aufgrund einer kardialen Dekompensation

Das Studienkollektiv wurde zur weiteren statistischen Analyse in eine MACE und Non-MACE Kohorte gegliedert. Der posttransplantare Endpunkt eines MACE wurde bei 48 von 550 (8,7%) PatientInnen erreicht.

2.2 Baseline Charakteristika

Die klinischen und demographischen Daten der NierentransplantationsempfängerInnen wurden bereits im Vorfeld erfasst. Hieran anknüpfend wurde die Datenerhebung durchgeführt. Mit Hilfe der Eurotransplant (ET)-Nummer wurden SpenderInnen-Daten über die ET-Datenbank erhoben. Diese umfassten folgende Charakteristika:

- Alter (in Jahren)
- Größe (in cm)
- BMI (in kg/m²)
- Hypertonie
- Diabetes Mellitus
- Todesursache
(Anoxie, zerebrovaskulärer Infarkt Schädelhirntrauma, ZNS-Tumor und andere)
- Serum-Kreatinin (in mg/dl)
- HCV Status
- DCD Status

Mit Hilfe des medizinischen elektronischen Dokumentationssystems (MEDOCS) des Zentrums am LKH- Graz und der ÖDTR Datenbank wurde der CMV-Status der EmpfängerInnen und der SpenderInnen zum Zeitpunkt der NTX erhoben. Alle nachfolgend genannten Variablen wurden innerhalb der ersten 2 Jahre nach NTX erfasst.

- Induktionstherapie
- Primäre Immunsuppression
- Delayed graft function (Dialyse innerhalb der ersten Woche nach NTX)
- Transplantatversagen (eine Verdoppelung des besten Serumkreatinins (in mg/dl) nach NTX)
- Transplantatverlust (erneute Einschleusung ins chronische Dialyseprogramm oder Transplantatnephrektomie)
- Hospitalisierung aufgrund einer Infektionserkrankung
- CMV-Positivität (ab 2009 mittels CMV- PCR aus Blut und vor 2009 mittels serologischen Nachweises von CMV IgG- und IgM-Antikörpern)
- Polyoma-Positivität (Polyoma- PCR aus Blut)

Die Durchführung der Polyoma-PCR wurde am LKH Graz ab dem Jahr 2007 erfasst.

2.3 Berechnung von KDRI und KDPI

Die Berechnung des KDPI und KDRI erfolgte anhand von zehn Spendercharakteristika mittels dem KDRI- und KDPI Rechner des Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) (verfügbar über <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdpi-calculator/>):

- Alter
- Größe
- BMI
- Ethnie
- Hypertonie
- Diabetes Mellitus
- Todesursache
(Anoxie, zerebrovaskulär Infarkt, Schädelhirntrauma, ZNS-Tumor und andere)
- Serum-Kreatinin
- HCV Status
- DCD Status

Bei der Berechnung wurde die Referenzpopulation und der/die MedianspenderIn aus dem Jahre 2018 verwendet.

Folgende Annahmen zu fehlenden Daten wurden gemacht:

- Bei fehlenden Daten von Diabetes oder Hypertonie wurde in die Berechnung des KDRI und KDPI die Wahrscheinlichkeit für einen Diabetes oder eine Hypertonie aus der Referenzpopulation übernommen. Diese lag im Jahre 2018 bei Diabetes bei 10,48 % und bei Hypertonie 32,8 %.
- Lag ein unbekanntes HCV-Status vor, wurde analog zu OPTN-Methode angenommen, dass der/die SpenderIn negativ war.
- Basierend auf der mehrheitlichen Ethnie in den Eurotransplant-Ländern wurde aufgrund der fehlenden Angabe alle SpenderInnen als kaukasisch klassifiziert.

2.4 Ethikkommissionsvotum

Die Durchführung der Studie, in Übereinstimmung mit Deklaration von Helsinki, wurde durch das vorliegende Ethikkommissionvotum (29-111 ex16/17) von der Medizinischen Fakultät in Graz bewilligt. Zur Datenerhebung wurde keine schriftliche Einwilligung der PatientInnen benötigt.

2.5 Statistik

Zur statistischen Analyse wurden numerische Variablen als Median und Interquartilabstand (IQR) berechnet und mit dem Mann-Whitney-U Test verglichen. Die Darstellung der kategorialen Variablen erfolgte sowohl in absoluten (n) und relativen (%) Werten und deren Vergleich erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Das Signifikanzniveau der Analyse beträgt $\alpha = 0,05$.

Die statistische Analyse und Darstellung der Daten wurde mit SPSS 25.0 (IBM) und Word Excel 2019 (Microsoft) durchgeführt.

3 Ergebnisse

Im ersten Schritt wurde die Anzahl der Nierentransplantationen der Kohorte im Verlauf von 2003 bis 2015 analysiert. Betrachtet man die Entwicklung der Anzahl der NTX in Abbildung 5, so lässt sich eine tendenzielle Zunahme am Zentrum Graz erkennen. Im Jahre 2013 wurden die meisten NTX (n=60) durchgeführt, mit 46 Hirntodspenden (DBD), 13 Lebendspenden (LKD) und einer Spende nach Herztod (DCD).

Die erste DCD-Nierentransplantation fand im Jahre 2012 statt, mit einer stetigen Zunahme bis ins Jahr 2015 (n=7). Bei den Lebendspenden (LKD) stieg die Anzahl kontinuierlich im Laufe von 2003 bis 2013 an.

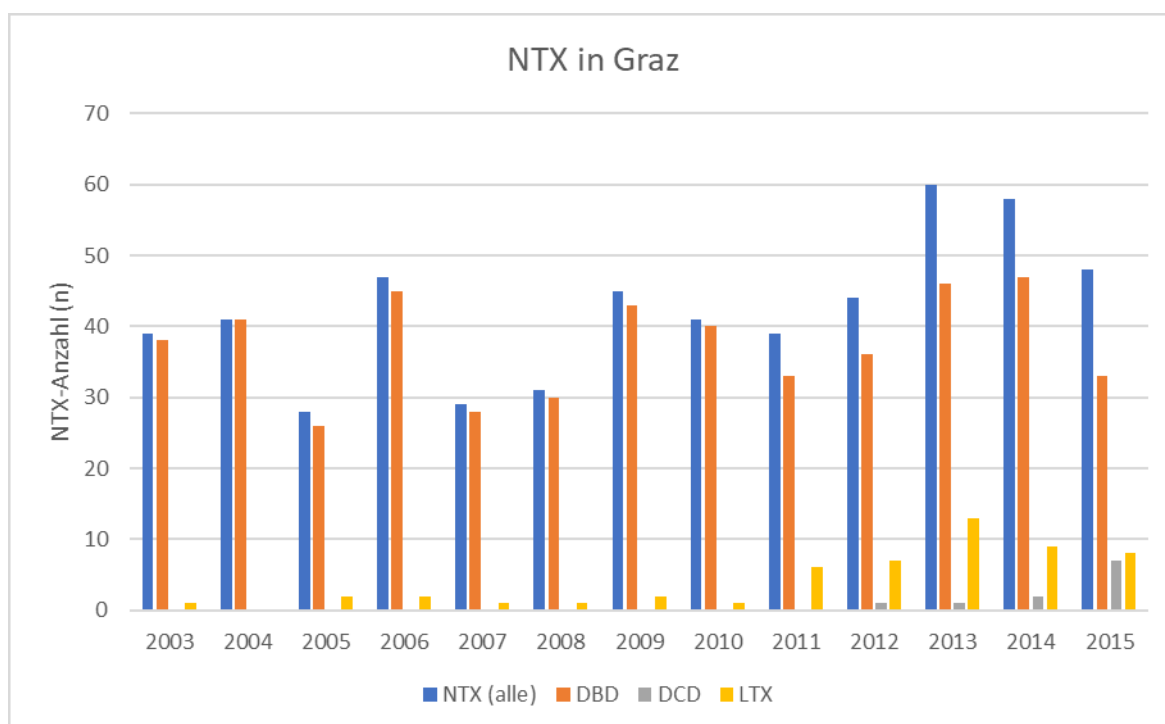


Abbildung 5 Anzahl der Nierentransplantation und der Spendeart von 2003-2015

NTX= Nierentransplantationen, DBD = Hirntodspenden, DCD = Herztodspenden, LKD = Lebendspenden

In Abbildung 6 ist der Verlauf des medianen EmpfängerInnenalters dargestellt. In dem Beobachtungszeitraum von 2003-2015 nimmt das Alter minimal zu. So betrug es im Jahr 2003 53 Jahre und im Jahr 2015 53,5 Jahre. Hingegen nimmt das mediane SpenderInnenalter kontinuierlich von 48 Jahren im Jahr 2003 auf 55 im Jahr 2015 zu. Ausnahme ist das Jahr 2013, in dem das mediane SpenderInnenalter bei 48 Jahren lag (Abbildung 7).

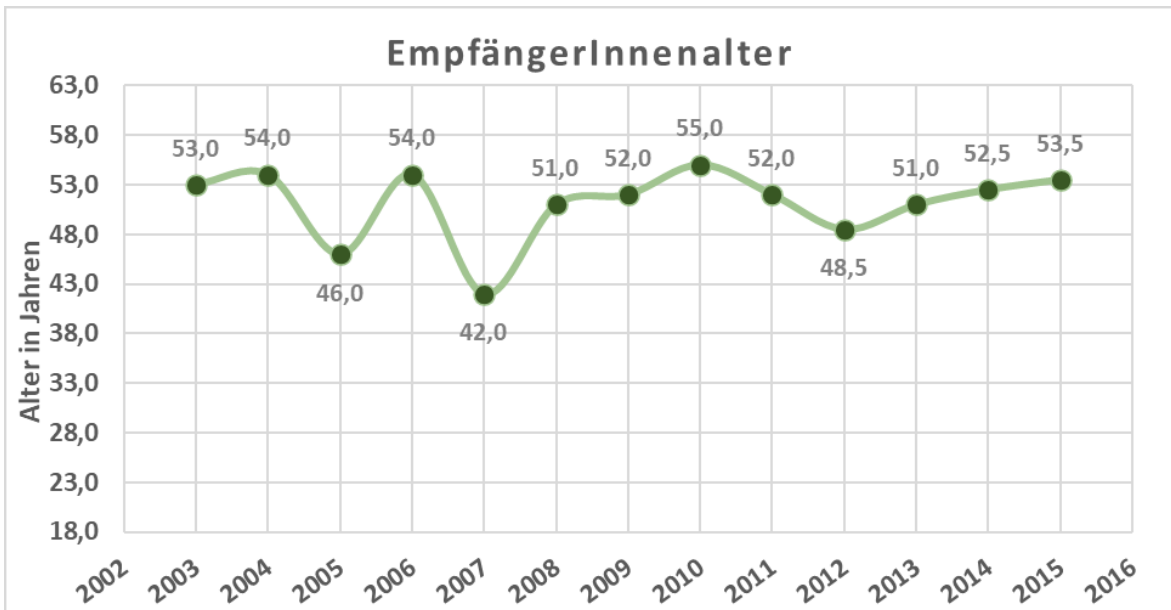


Abbildung 6 Verlauf des medianen EmpfängerInnenalters von 2003-2015

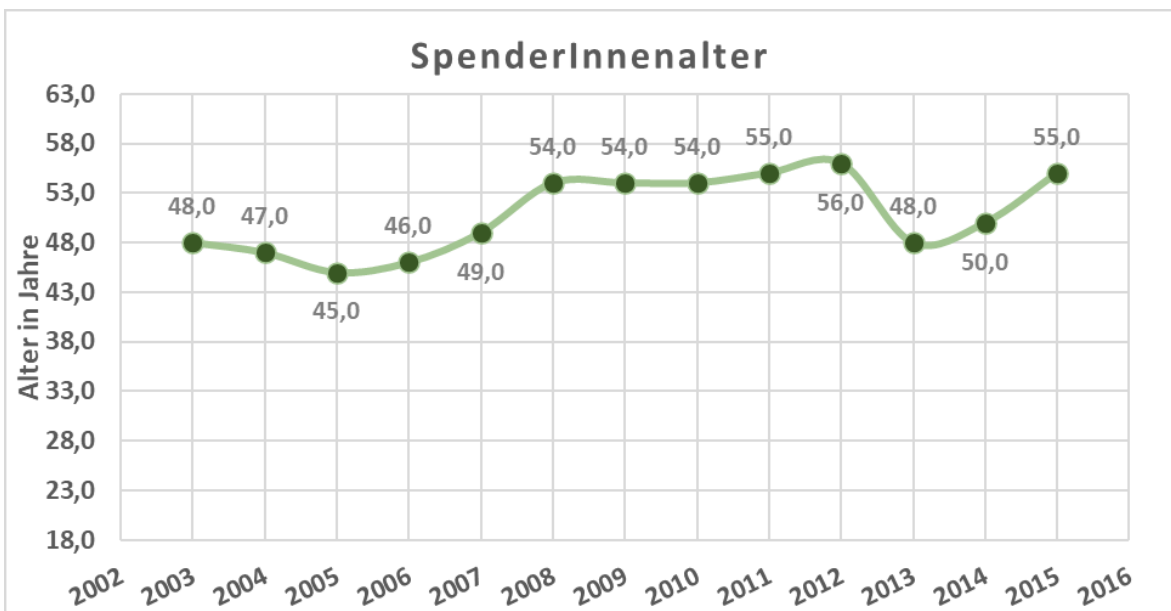


Abbildung 7 Verlauf des medianen SpenderInnenalters von 2003-2015

Von den insgesamt 550 inkludierten NTX liegt der größte Anteil bei den DBD Spenden (88,4%) gefolgt von LKD (9,6%) und DCD (2%) (Tabelle 5). Hierbei lassen sich zum Teil signifikante Unterschiede erkennen. So waren Hirntodspenden häufiger in der MACE Gruppe vertreten (Non-MACE 87,5% vs. MACE 97,9%) ($p=0,031$), während hingegen Lebendspenden in dieser Kohorte nicht vorzufinden sind. (Non-MACE 10,5% vs. MACE 0%) ($p=0,018$).

Tabelle 5 Vergleich der Spendeart zwischen Non-MACE und MACE

Parameter	Gesamt	Non-MACE	MACE	p-Wert
	<i>n (% Gruppenanteil)</i>			
Hirntodspende (DBD)	486 (88,4)	439 (87,5)	47 (97,9)	0,031
Lebendspende (LKD)	53 (9,6)	53 (10,6)	0	0,018
Herzodspende (DCD)	11 (2)	10 (2,0)	1 (2,1)	0,966

Gesamt (n=550), Non-MACE (n=502), MACE (n=48)

Die bereits im Vorfeld erhobenen Baseline Charakteristika der MACE und Non-MACE Gruppe sind in Tabelle 6 ersichtlich.

Die NierentransplantatempfängerInnen der MACE-Kohorte sind signifikant älter (Non-MACE: 51 (40-60) vs. MACE: 60 (54-66)) ($p<0,000$) und waren länger dialysepflichtig (Non-MACE 40,0 (22,0-77,3) vs. MACE: 56,0 (31,0-111,5)) ($p=0,007$). Der mediane BMI ist im Vergleich jedoch ohne signifikanten Unterschied ($p=0,109$) (Tabelle 6). Hinsichtlich der Komorbiditäten zeigten sich signifikante Unterschiede bei Diabetes Mellitus (Non-MACE 12,5% vs. MACE 25,0%) ($p=0,016$) und bei periphere arterieller Verschlusskrankheiten (pAVK) (Non-MACE 12,0% vs. MACE 22,9%) ($p=0,030$). PatientInnen mit einem MACE erhielten zudem signifikant häufiger Aspirin (Non-MACE 34,9% vs. MACE 60,4%) ($p<0,001$).

Tabelle 6 Baseline-Charakteristika der EmpfängerInnenparameter

Parameter	Gesamt	Non-MACE	MACE	p-Wert
<i>Median (IQR)</i>				
Alter (in Jahren)	52,0 (41,8-61,0)	51,0 (40,0-60,0)	60,0 (54,0-66,0)	0,000
BMI (in kg/m²)	24,6 (22,2-27,7)	24,6 (22,1-27,5)	25,7 (23,3-28,7)	0,109
Wartelistendauer (in Monaten)	18,0 (6,0-38,0)	18,0 (6,0-37,0)	17,5 (5,3-45,8)	0,593
Dialysevintage (in Monaten)	41 (22,0-75,3)	40 (22,0-72,3)	56,0 (31,0-111,5)	0,007
<i>n (% Gruppenanteil)</i>				
Männliches Geschlecht	370 (67,3)	334 (66,5)	36 (75,0)	0,232
Hypertonie	523 (95,1)	476 (94,8)	47 (97,9)	0,343
KHK	51 (9,3)	45 (9,0)	6 (12,5)	0,420
Diabetes Mellitus	75 (13,6)	63 (12,5)	12 (25,0)	0,016
PAVK	71 (12,9)	60 (12,0)	11 (22,9)	0,030
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	76 (13,8)	66 (13,1)	10 (20,8)	0,140
Dyslipidämie	289 (52,5)	261 (52,0)	28 (58,3)	0,401
Nikotin	244 (44,4)	223 (44,4)	21 (43,8)	0,929
Aspirin	204 (37,1)	175 (34,9)	29 (60,4)	0,000
ACE-Hemmer/Sartane	352 (64,0)	318 (63,3)	34 (70,8)	0,302
Statine	208 (37,8)	189 (39,6)	18 (37,6)	0,792

Gesamt (n=550), Non-MACE (n=502), MACE (n=48)

KHK= Koronare Herzerkrankung, **pAVK**= Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die Tabelle 7 und Tabelle 8 stellen für die weiteren erhobenen Parameter die jeweiligen Dichtewerte der Datengewinnung dar. Hinsichtlich der Spenderparameter von Diabetes Mellitus und Hypertonie konnten vergleichsweise wenige Daten akquiriert werden. Der Anteil der fehlenden Daten bei KDPI/KDRI basiert auf den Lebendspenden (n=53), da die Verwendung des KDPI/KDRI bei dieser Population nicht anwendbar ist. Ebenfalls fehlte die Angabe des Serumkreatinins bei allen Lebendspenden. Die Gewinnung der Induktionstherapie im Vergleich mit der primären Induktionstherapie war im Verlaufe des Beobachtungszeitraumes schwierig, sodass bei 32,2% der ProbandInnen keine Daten erhoben werden konnten. Die Durchführung einer Polyoma-PCR am LKH- Graz war ab dem Jahre 2007 möglich, sodass die Anzahl des PatientInnenkollektivs bei n=350 liegt.

Tabelle 7 Datendichte der SpenderInnenparameter und des CMV-Status zum Zeitpunkt der NTX

Parameter	Datendichte	Non-MACE	MACE
	<i>n(%Gruppenanteil)</i>		
Spenderalter	549 (99,0)	501 (99,8)	48 (100)
Spender BMI	549 (99,0)	501 (99,8)	48 (100)
Serumkreatinin	497 (90,3)	396 (78,9)	48 (100)
KDRI	497 (90,3)	396 (78,9)	48 (100)
KDPI	497 (90,3)	396 (78,9)	48 (100)
HCV	438 (79,6)	396 (78,9)	42 (87,5)
Hypertonie	393 (71,5)	357 (71,1)	36 (75,0)
Diabetes Mellitus	389 (70,7)	353 (70,3)	36 (75,0)
CMV-Spenderstatus	530 (96,4)	484 (96,4)	46 (95,8)
CMV-Empfängerstatus	522 (94,9)	477 (95,0)	45 (93,8)

Gesamt (n=550), Non-MACE (n=502), MACE (n=48)

KDPI= Kidney Donor Profil Index, **KDRI**= Kidney Donor Risk Index, **HCV**= Hepatitis C Virus, **CMV**= Cytomegalievirus

Tabelle 8 Datendichte der Induktionstherapie, der primären Immunsuppression und der Posttransplantat-Komplikationen

Parameter	Datendichte	Non-MACE	MACE
	<i>n(%Gruppenanteil)</i>		
Basiliximab	373 (67,8)	345 (68,7)	28 (58,3)
Antithymoglobulin	373 (67,8)	345 (68,7)	28 (58,3)
Andere	373 (67,8)	345 (68,7)	28 (58,3)
Immunapharese	546 (99,3)	499 (99,4)	47 (97,9)
Tacrolimus	545 (99,1)	498 (99,2)	47 (97,9)
Cyclosporin A	545 (99,1)	498 (99,2)	47 (97,9)
Sirolimus	543 (98,7)	498 (99,2)	45 (93,8)
Everolimus	543 (98,7)	498 (99,2)	45 (93,8)
Mycophenolat Mofetil	543 (98,7)	498 (99,2)	45 (93,8)
Mycophenolsäure			
Azathioprin	543 (98,7)	498 (99,2)	45 (93,8)
Belatacept	543 (98,7)	498 (99,2)	45 (93,8)
Cortison	545 (99,1)	498 (99,2)	47 (97,9)
Delayed graft function	548 (99,6)	501 (99,8)	47 (97,9)
Transplantatversagen	546 (99,3)	499 (99,4)	47 (97,9)
Transplantatverlust	549 (99,8)	502 (100)	47 (97,9)
Hospitalisierung aufgrund von Infektion	542 (98,5)	495 (92,6)	47 (97,9)
CMV-Positivität	541 (98,4)	495 (92,6)	46 (95,8)

Gesamt (n=550), Non-MACE (n=502), MACE (n=48)

CMV= Cytomegalievirus

Aufgrund der nicht erhebbaren Daten wurde die Anzahl der Gesamt-, Non-MACE- und MACE-Kohorte der einzelnen Parameter unter den jeweiligen Tabellen (Tabelle 9-13) gesondert angeführt.

Im Vergleich der SpenderInnenparameter (Tabelle 9) beider Gruppen ist das mediane SpenderInnenalter in der MACE Kohorte deutlich höher als das der Non-MACE (Non-MACE 50,0 (41,0-59,0) vs. MACE 60,5 (54,0-69,8). Diese statistische signifikant Differenz ($p < 0,001$) spiegelt sich auch in der Organqualität anhand des KDRI (Non-MACE 1,03 (0,83-1,30) vs. 1,23 (1,07-1,65)) und KDPI (Non-MACE 53,0 % (31,5-76,0) vs. MACE 71,5% (57-91,8)) wider.

Der mediane Serumkreatininspiegel ist in der MACE-Gruppe höher (Non-MACE 0,82 (0,63-1,03) vs. MACE 0,88 (0,70-1,14), ebenso wie der mediane BMI (Non-MACE 25,4 (23,0-29,1) vs. MACE 26,1 (23,9-28,5)), jedoch ohne Signifikanz (Tabelle 9).

Tabelle 9 Vergleich der metrischen SpenderInnenparameter & Organqualität anhand des KDRI & KDPI

Parameter	Gesamt	Non-MACE	MACE	p-Wert
	<i>Median (IQR)</i>			
Alter^a (in Jahren)	51,0 (42,0-60,0)	50,0 (41,0-59,0)	60,5 (54,0-69,8)	0,000
BMI^b (kg/m²)	25,5 (23,1-29,0)	25,4 (23,0-29,1)	26,1 (23,9-28,5)	0,340
Kreatinin^c (in mg/dl)	0,82 (0,65-1,03)	0,82 (0,63-1,03)	0,88 (0,70-1,14)	0,291
KDRI^d	1,06 (0,85-1,32)	1,03 (0,83-1,30)	1,23 (1,07-1,65)	0,000
KDPI^d (in %)	56,0 (33,0-77,0)	53,0 (31,5-76,0)	71,5 (57,0-91,8)	0,000

^a **Spenderalter:** Gesamt (n=550), Non-MACE (n=501), MACE (n=48)

^b **Spender-BMI:** (Gesamt (n=549), Non-MACE (n=501), MACE (n=48)

^c **Serumkreatinin:** Gesamt (n=497), Non-MACE (n=449), MACE (n=48)

^d **Kidney Donor Profil Index (=KDPI) und Kidney Donor Risk Index (=KDRI):** Gesamt (n=497), Non-MACE (n=449), MACE (n=48); Die Verwendung KDPI und KDRI ist bei Lebendspenden (n=53) nicht anwendbar

In 157 Fällen litten die NierenspenderInnen an Hypertonie. Nieren von diesen SpenderInnen waren annähernd gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt (Non-MACE 40,3% vs. MACE 36,1%). Nieren an Diabetes Mellitus erkrankten SpenderInnen lag in 7,2% aller transplantierten Nieren vor. In der MACE Gruppe lagen die Häufigkeit der Spendernieren von Diabetes Erkrankten bei 16,7%, mehr als doppelt so viele wie in der Non-MACE (6,2%). Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,021$) (Tabelle 10).

Tabelle 10 Vergleich der nominalen SpenderInnenparameter

Parameter	Gesamt	Non-MACE	MACE	p-Wert
	<i>n (% Gruppenanteil)</i>			
HCV^a	5 (1,1)	4 (1,0)	1 (2,4)	0,427
Hypertonie^b	157 (39,9)	144 (40,3)	13 (36,1)	0,622
Diabetes Mellitus^c	28 (7,2)	22 (6,2)	6 (16,7)	0,021

^a **Hepatitis C Virus (=HCV):** Gesamt (n=438), Non-MACE (n=396), MACE (n=42)

^b **Hypertonie:** Gesamt (n=393), Non-MACE (n=357), MACE (n=36)

^c **Diabetes Mellitus:** Gesamt (n=389), Non-MACE (n=353), MACE (n=36)

Ein seropositiver CMV-Status war bei 61,1% aller EmpfängerInnen und 54,7% aller SpenderInnen zum Zeitpunkt der Nierentransplantation vorhanden, ohne einen signifikanten Unterschied innerhalb beider Kohorten (Tabelle 11).

Tabelle 11 Vergleich des seropositiven CMV-Status zum Zeitpunkt der NTX

Parameter	Gesamt	Non-MACE	MACE	p-Wert
	<i>n (% Gruppenanteil)</i>			
CMV-Spenderstatus^a	290 (54,7)	265 (54,8)	25 (54,3)	0,958
CMV-Empfängerstatus^b	319 (61,1)	294 (61,6)	25 (55,6)	0,424

^a **CMV-Spenderstatus:** Gesamt (n=530), Non-MACE (n=484), MACE (n=46)

^b **CMV-Empfängerstatus:** Gesamt (n=522), Non-MACE (n=477), MACE (n=45)

Tabelle 12 Vergleich der Induktionstherapie und primäre Immunsuppression

Parameter	Gesamt	Non-MACE	MACE	p-Wert
<i>n (% Gruppenanteil)</i>				
Induktionstherapie				
Basiliximab ^a	294 (78,8)	273 (79,1)	21 (75,0)	0,607
Antithymoglobulin ^a	55 (14,7)	50 (14,5)	5 (17,9)	0,629
Immunapharese ^b	11 (2,0)	11 (2,2)	0	0,304
Andere ^a	15 (4,0)	14 (4,1)	1 (3,6)	0,900
Primäre Immunsuppression				
Tacrolimus ^c	387 (71,0)	352 (70,7)	35 (74,5)	0,585
Cyclosporin A ^c	152 (27,9)	140 (28,1)	12 (25,5)	0,706
Sirolimus ^d	6 (1,1)	5 (1,0)	1 (2,2)	0,454
Everolimus ^d	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0,764
Mycophenolat Mofetil/ Mycophenolsäure ^d	521 (95,9)	477 (95,8)	44 (97,8)	0,516
Azathioprin ^d	6 (1,1)	6 (1,2)	0	0,459
Belatacept ^d	0	0	0	-
Cortison ^c	540 (99,1)	493 (99,0)	47 (100)	0,490

Induktionstherapie:

^a **Basiliximab, Thymoglobulin, Andere:** Gesamt (n=373), Non-MACE (n=345), MACE (n=28);

^b **Immunaharese:** Gesamt (n=546), Non-MACE (n=499); MACE (n=47)

Primäre Immunsuppression:

^c **Tacrolimus, Cyclosporin A, Cortison:** Gesamt (n=545), Non-MACE (n=498), MACE (n=47)

^d **Sirolimus, Everolimus, Mycophenolat Mofetil / Mycophenolsäure, Azathioprin und Belatacept:** Gesamt (n=543), Non-MACE (n=498), MACE (n=45)

Die Induktionstherapie und die primäre Immunsuppression nach Nierentransplantation sind in Tabelle 12 aufgelistet. Der Großteil der PatientInnen erhielt als Induktionstherapie Basiliximab (78,8%), eine Minderheit Antithymoglobulin (14,7%) und in wenigen Fällen war eine Immunapherese (2%) notwendig.

Die primäre Immunsuppression bestand bei den meisten Nierentransplantierten aus einem Calcineurininhibitor (98,9%), MMA/MPA (95,9%) und Kortison (99,1%). In der Gruppe der Calcineurininhibitoren erhielten 71,0% Tacrolimus und 27,9% Cyclosporin A. Die häufigsten immunsuppressiven Kombinationen bestanden aus Tacrolimus, MMA/MPA und Cortison (n =377), gefolgt von dem Regime aus Cyclosporin A, MMA/MPA und Cortison (n=141).

Nur ein kleiner Anteil der PatientInnen erhielt die übrigen Immunsuppressiva. So erhielten sechs NierentransplantatempfängerInnen (1,1%) Azathioprin: Es wurde bei fünf der PatientInnen Azathioprin mit Tacrolimus und Cortison kombiniert und einmal mit Cyclosporin A und Cortison.

Die mTOR-Inhibitoren wurden bei sieben ProbandenInnen (1,3%) appliziert. Bei der primären Immunsuppression mit dem mTOR-Inhibitor Sirolimus wurde dieser immer mit Cortison und bei vier der PatientInnen mit Cyclosporin A sowie einmal mit Tacrolimus kombiniert. Das Regime mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus wurde in Kombination mit Cortison und Tacrolimus bei einem der Patienten/einer der Patientinnen angewendet.

Belatacept hingegen war nie Bestandteil des primären Immunsuppressionsregims.

Zwischen beiden Gruppen zeigte sich sowohl in der Induktionstherapie als auch in der primären Immunsuppression kein signifikanter Unterschied (Tabelle 12).

Tabelle 13 Vergleich der Posttransplant-Komplikationen

Parameter	Gesamt	Non-MACE	MACE	p-Wert
	<i>n(%Gruppenanteil)</i>			
Delayed graft function^a	187 (34,1)	163 (32,5)	24 (51,1)	0,010
Transplantatversagen^b	176 (32,2)	146 (29,3)	30 (63,8)	0,000
Transplantatverlust^c	28 (5,1)	20 (4,0)	8 (17,0)	0,000
Hospitalisierung aufgrund einer Infektionserkrankung^d	245 (45,2)	208 (42,0)	37 (78,7)	0,000
CMV-Positivität^e	273 (50,5)	240 (48,5)	33 (71,7)	0,003
Polyoma-Positivität^f	59 (16,9)	57 (17,6)	2 (7,4)	0,172

^a **Delayed graft function:** Gesamt (n=548), Non-MACE (n=501), MACE (n=47)

^b **Transplantatversagen:** Gesamt (n=546), Non-MACE (n=499), MACE (n=47)

^c **Transplantatverlust:** Gesamt (n=549), Non-MACE (n=502), MACE (n=47)

^d **Hospitalisierung aufgrund einer Infektionserkrankung:** Gesamt (n=542), Non-MACE (n=495), MACE (n=47)

^e **CMV-Positivität:** Gesamt (n=541), Non-MACE (n=495), MACE (n=46)

^f **Polyoma-Positivität:** Gesamt (n=350), Non-MACE (n=323), MACE (n=27)

Die Inzidenz der Posttransplant-Komplikationen ist in Tabelle 13 aufgelistet. So traten Komplikationen statistisch signifikant häufiger in der MACE Kohorte auf: Delayed graft function (Non-MACE 32,5% vs. MACE 51,1%) (p=0,010), Transplantatversagen (Non-MACE 29,3% vs. MACE 63,8%) (p<0,001), Transplantatverlust (Non-MACE 4,0% vs. MACE 17,0%) (p<0,001), Hospitalisierung aufgrund einer Infektionserkrankung (Non-MACE 42,0% vs. MACE 78,7%) (p<0,001) und einer nachgewiesenen CMV-Positivität (Non-MACE 48,5% vs. MACE 71,7%) (p<0,003).

Eine positive Polyoma-PCR lag bei 59 (16,9%) aller NTX vor, in der Non-MACE Gruppe bei 17,6% und in der MACE-Gruppe bei 7,4%. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p=0,172).

4 Diskussion

Nierentransplantationen sind mit einem deutlichen erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden (145–147). Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache bei funktionierendem Transplantat dar. Dies erklärt die zentrale Stellung der kardiovaskulären Risikoabschätzung anhand geeigneter Parameter in der Literatur.

Es hat sich gezeigt, dass die kardiovaskulären Riskoscores, basierend auf den klassischen Risikofaktoren, die tatsächliche Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen bei NTX-Populationen deutlich unterschätzen (156). Diese Diskrepanz könnte darauf hinweisen, dass die transplantationsspezifischen Faktoren unabhängig von den klassischen Risikofaktoren zum kardiovaskulären Risiko beitragen oder auch die klassischen Faktoren beeinflussen können (202).

In dieser retrospektiven Studie wurden transplantationsspezifische Parameter beurteilt. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Organqualität anhand der spenderspezifischen Parameter (KDRI/KPDI) und die post-NTX Komplikationen und deren potenzieller Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko bei NierenempfängerInnen am Uniklinikum Graz gelegt. Dabei zeigte sich im Laufe des Beobachtungszeitraumes von 2003 bis 2015 eine stetige Zunahme des SpenderInnenalters (Abbildung 7). Diese Tendenz konnte auch bei anderen europäischen Populationen nachgewiesen werden (11). Das EmpfängerInnenalter blieb in unserer Kohorte im Gegensatz zum internationalen Trend konstant (Abbildung 6). Demographische Daten der NTX-Populationen aus amerikanischen und europäischen Studien weisen auf eine Zunahme des EmpfängerInnenalters im Rahmen des demographischen Wandels hin (203, 204). Möglicherweise könnte diese Ausnahme an diesem Zentrum auf den aktuell implementierten Konzepten der Wartelistenaufnahme in Österreich fußen, die eine reduzierte Aufnahme von „älteren und kränkeren“ ERDS-PatientInnen fördern.

Die Gesamtrate eines MACE in einem Zwei-Jahres Follow-Up betrug in dieser Studienpopulation 8,7%, ohne signifikante Unterschiede im Beobachtungszeitraum.

Lam *et al.* (205) zeigten ebenfalls eine konstante Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität innerhalb der letzten Jahrzehnte. Dies könnte die Folge eines verstärkten Bewusstseins und proaktivem Handeln hinsichtlich kardiovaskulärer

Erkrankungen sein, welches die Zunahme an kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, Diabetes und Dialysevintage bei potentiellen NierenempfängerInnen ausgleicht (46).

Der direkte Vergleich mit anderen Studien ist jedoch aufgrund der heterogenen Definitionen eines MACE und der unterschiedlichen Längen der Beobachtungszeiträume schwierig (206–210).

Hinsichtlich des EmpfängerInnenalters zeigten Ribic *et al.* (211), dass ein höheres Alter ein unabhängiger Risikofaktor für das kardiovaskuläre Outcome ist. Auch konnte Anastasopoulos *et al.* (208) diesen Zusammenhang in einer europäischen Population beobachten. Diese Assoziation zwischen höherem Alter und schlechterem kardiovaskulärem Outcome konnte in dieser Studie ebenfalls gezeigt werden: Die PatientInnen mit einem MACE waren deutlich älter (Tabelle 6). Nichtsdestotrotz sollten ältere ERDS-PatientInnen nicht alleine wegen ihres Alters von der Warteliste exkludiert werden, da sie verglichen mit einer Dialysetherapie deutlich von der NTX profitieren (3).

Im Vergleich der SpenderInnenparameter zwischen der MACE und der Non-MACE Kohorte zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des SpenderInnenalters und des KDRI/KDPI-Scores (Tabelle 9).

Der signifikante Zusammenhang zwischen einem MACE und dem Alter der SpenderInnenniere zeigte sich, da die SpenderInnennieren der Kohorte, die ein MACE erlitten, deutlich älter waren. Verschiedene Studien bestätigten diesen nachteiligen Effekt des SpenderInnenalters auf das Transplantat- und PatientInnenüberleben (212–214). Oppenheimer *et al.* (213) konnten in ihrer Studie nachweisen, dass das PatientInnenüberleben durch das SpenderInnenalter, insbesondere durch das höhere Risiko an kardiovaskuläre Events signifikant beeinflusst wird. Zudem zeigte sich in dieser Studie eine lineare, altersabhängige Zunahme des Risikos eines Transplantatversagen und der kardiovaskulären Mortalität.

Weitere Studien beobachteten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen SpenderInnenalter und kardiovaskulärer Mortalität (215) oder führten das SpenderInnenalter als Risikofaktor für kardiovaskuläre Events an (216).

Generell erfahren ältere SpenderInnennieren diverse altersbedingte physiologische Veränderungen, die sich unter anderem in einer Verschlechterung der Nierenfunktion äußern (217). So konnten mehrere Studien zeigen, dass ein erhöhtes SpenderInnenalter

bereits mit einer schlechteren Nierenfunktion assoziiert ist und dies allein einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Events darstellt (190, 194).

Ebenso relevant ist der signifikante Unterschied zwischen der MACE und der Non-MACE Kohorte hinsichtlich des KDRI/KDPI-Scores (Tabelle 9).

Die Anwendbarkeit des KDRI- und KDPI-Scores konnte in mehreren europäischen Studien validiert werden (36, 37). Sie dienen als nützliches Hilfsmittel zur quantitativen Beurteilung einer Spenderniere.

Die Qualität des Spenderorgans, welche der KDRI/KDPI-Score widerspiegelt, ist besonders vom biologischen Alter des Spenders/ der Spenderin abhängig. Folglich war in dieser MACE- Kohorte der KDRI/KDPI-Score signifikant höher als in der Non-MACE- Kohorte. Der mediane KDPI dieser Studie deckt sich mit anderen Studien aus Europa. Daher kann man annehmen, dass dieser medianer KDPI den der europäischen Population repräsentiert.

Unseres Wissens nach liegen aktuell keine Vergleichsstudien vor, die sich mit dem KDRI/KDPI-Score und dem kurzfristigen kardiovaskulären Outcome im Speziellen befassen. Es werden jedoch spenderspezifische kardiovaskuläre Erkrankungen, wie der Diabetes Mellitus und die Hypertonie, deren Einfluss auf das Outcome bereits in der Vergangenheit beschrieben wurde (218, 219), als Parameter in die Berechnung des KDRI/KDPI-Score mit einbezogen.

Inwieweit der KDRI/KDPI-Score zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos hilfreich ist, erfordert weitere Studien. Diese Studie impliziert zumindest, dass ein erhöhter KDRI/KDPI mit einer erhöhten MACE- Inzidenz assoziiert ist. Die wesentliche Rolle des SpenderInnenalters kann als Einflussfaktor auf diesen Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden.

In dieser Studie zeigten sich weitere signifikante Assoziationen hinsichtlich der Posttransplant-Komplikationen (Tabelle 13) in der MACE- Kohorte mit den folgenden Parametern: Delayed graft function (DGF), Transplantatversagen, Transplantatverlust, Hospitalisierung aufgrund einer Infektionserkrankung und CMV-Positivität.

Die PORT-Studie (220) fand heraus, dass insbesondere transplantationspezifische Parameter wie die verzögerte Transplantatfunktion (DGF), die akute

Abstoßungsreaktionen und die eGFR kardiale Ereignisse vorhersagen können. Zum selben Ergebnis kamen Lentine *et al.* (221) bezogen auf die DGF als Risikofaktor für Myokardinfarkte nach NTX.

In dieser Studie wurde das Graftversagen als eine Verdopplung des Serumkreatinins (DSC) definiert, da diese bereits seit den Anfängen der 1990er als Endpunkt in nephrologischen Studien verwendet wird. Diese Definition beruht auf der Annahme, dass das Serumkreatinin substanzielle Veränderungen der Nierenfunktion reflektiert (222).

Inwiefern eine Verdopplung des Kreatinins als kardiovaskulärer Risikomarker tatsächlich mit einem schlechteren kardiovaskulären Outcome assoziiert ist, wird weiterhin kontrovers diskutiert (223). Wir konnten in dieser Studie eine Assoziation zwischen Graftversagen und der MACE-Inzidenz beobachten. Im Einklang mit unserer Assoziation konnten Fellstrom *et al.* (192) demonstrieren, dass bei NierempfängerInnen eine Zunahme des basalen Serumkreatinins von 100mmol/l (~1,13mg/dl) unter anderem das Risiko für einen Herztod und ein MACE erhöht. Dieser signifikante Einfluss blieb auch nach Adjustierung anderer Risikofaktoren erhalten. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung des Serumkreatinins von 135mmol/l (~1,53mg/dl) ein vergleichbares Risiko eines MACE wie eine Erkrankung an Diabetes Mellitus hervorruft (224).

Auch der untersuchte Parameter Graftverlust zeigte eine Assoziation mit PatientInnen, die einen MACE erlitten. Diese Assoziation zwischen Graftverlust - definiert als eine erneute Einschleusung in das chronische Dialyseprogramm - und kardiovaskulären Ereignissen wurde bereits in anderen Studien beobachtet (225) und konnte in dieser Studie bestätigt werden.

Hinsichtlich der Hospitalisierung aufgrund einer Infektionserkrankung zeigte sich eine Assoziation mit einem MACE. Diesbezüglich fehlen jedoch Vergleichsstudien. Allerdings konnten Dalrymple *et al.* (226) zeigen, dass bei Dialyse-PatientInnen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb der ersten 90 Tage nach einer infektiös bedingten Hospitalisierung erhöht war. Dies lässt vermuten, dass auch bei der NTX-Population das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine gewisse Zeitspanne nach Infektionen erhöht sein könnte.

Die Assoziation zwischen CMV-Infektionen und kardiovaskulären Ereignissen nach NTX wird generell kontrovers diskutiert (227–229). Courivaud *et al.* (229) konnten zeigen, dass sowohl eine CMV-Exposition vor NTX als auch eine Reaktivierung nach NTX zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) bei NierenempfängerInnen führt. Dies begründet sich in der Annahme, dass eine Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion in arteriellen Endothelzellen zur Atherogenese beitragen könnte (230).

Neben dem positiven Einfluss auf das Transplantatoutcome spielen auch die negativen Effekte der Immunsuppression bei NierenempfängerInnen eine ebenso wichtige Rolle. Aufgrund des diabetogenen und atherogenen Effekt einiger Immunsuppressiva (Tabelle 4) können bestimmte kardiovaskuläre Risikofaktoren aggraviert werden oder zur Entstehung neuer Risikofaktoren beitragen (156, 157).

Dies lässt vermuten, dass die Immunsuppression die Inzidenz eines MACE beeinflusst. Allerdings zeigte sich in dieser Studie keine signifikante Assoziation der immunsuppressiven Regime und dem Auftreten eines MACE. Zu der selben Beobachtung kamen weitere Studien (208, 210).

Die Ergebnisse dieser Studie sollten in Anbetracht der Tatsache gewertet werden, dass die NierenempfängerInnen der MACE-Kohorte signifikant länger dialysiert worden sind und mehr Komorbiditäten hatten (Tabelle 6). Jeder dieser Parameter könnte das schlechtere kardiovaskuläre Outcome in der MACE-Kohorte beeinflusst haben.

4.1 Limitation und Stärken

Zu den besonderen Stärken dieser retrospektiven Studie zählt die durchweg detaillierte Datenakquirierung der Parameter des Studienkollektives. Des Weiteren ist positiv hervorzuheben, dass ein breites Spektrum an transplantationsspezifischen Parameter unterschiedlicher Kategorien (Immunsuppression, spenderInnen- und empfängerInnen-spezifische Faktoren, Posttransplant-Komplikationen) erhoben wurde, sodass das kardiovaskuläre Outcome anhand verschiedener Blickwinkel betrachtet werden konnte. Eine weitere Stärke dieser Studie ist die Länge der Beobachtungszeitspanne an einem großen europäischen Patientenkollektiv.

Allerdings bestanden anhand des retrospektiven Studiendesigns Einschränkungen in der Datenverfügbarkeit. So konnten aufgrund fehlender Angaben nicht jeder Parameter bei allen PatientInnen des Studienkollektiv erhoben werden. Zudem lässt das Studiendesign keine Rückschlüsse auf Kausalitäten zu. Es lassen sich ausschließlich Assoziationen beschreiben. Um tatsächliche Kausalitäten verifizieren zu können, sind zukünftig prospektive Studien vonnöten.

Eine weitere Limitation ist die vergleichsweise geringe Größe der MACE-Kohorte und das daraus resultierend ungleiche Verhältnis zwischen der MACE- und Non-MACE-Kohorte (48 vs. 502). Aufgrund der kleinen Fallzahl konnte bei der MACE-Kohorte die Anwendung einer Regressionsanalyse nicht erfolgen, da diese keine zuverlässige Aussagekraft gehabt hätte.

Die Erfassung des posttransplant Diabetes Mellitus (PTDM), ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse (231) sowie für akute und chronische Abstoßungsreaktionen, wurde nicht durchgeführt. Daher ist deren Einfluss auf unsere Ergebnisse nicht auszuschließen.

4.2 Conclusio

Schlussendlich ergaben sich in dieser retrospektiven Studie mehrere signifikante Assoziationen zwischen transplantationsspezifischen Parametern und einem MACE.

Zum einem waren PatientInnen mit einem MACE deutlich älter, zum anderem erhielten sie Nieren mit einer schlechteren Qualität und es traten häufiger Posttransplant-Komplikationen auf. Einige der erhobenen Parameter stellen potenzielle modifizierbare Komplikationen dar, die mutmaßliche Ziele in der MACE-Risikoreduktion sein können.

Im Hinblick auf zukünftige Forschung wäre von Interesse, diese gefundenen Assoziationen auf Kausalitäten hin zu untersuchen. Anhand dieser Resultate könnte eine klinische Strategie für das kardiovaskuläre Risiko-Management bei Nierentransplantierten entwickelt werden. Gerade in Anbetracht der Potenzierung der verschiedenen Risikofaktoren für ein kardiovaskuläres Ereignis nach einer Nierentransplantation und dem Stellenwert des kardiovaskulären Ereignisses als häufigste Todesursache bei dieser Population ist die Implementierung einer solche Strategie von immenser Bedeutung.

Literaturverzeichnis

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation Vol. 331, New England Journal of Medicine. N Engl J Med; 1994. p. 365–76.
2. Knoll GA. Is kidney transplantation for everyone? The example of the older dialysis patient. Vol. 4, Clinical Journal of the American Society of Nephrology. Clin J Am Soc Nephrol; 2009. p. 2040–4.
3. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. Am J Transplant. 2011 Oct;11(10):2093–109.
4. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Kiberd B, Landsberg D, Pereira BJG. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. In: Kidney International. 2005. p. 2345–51.
5. Wekerle T, Segev D, Lechler R, Oberbauer R. Strategies for long-term preservation of kidney graft function. Lancet. 2017;389(10084):2152–62.
6. Kramar R. Primäre renale Diagnose neuer Patienten an chronischer Nierenersatztherapie ÖDTR Jahresbericht. 2017.[Internet]; Verfügbar unter: <https://www.nephro.at/oedr2017/oedr2017.htm>
7. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: The advantage and the advantaged. J Am Soc Nephrol. 2002;13(5):1358–64.
8. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Pereira BJG. Why Do Preemptive Kidney Transplant Recipients Have an Allograft Survival Advantage? Transplantation. 2004 Sep 27;78(6):873–9.
9. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Andrusev AM, Aparicio-Madre MI, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: A summary. Clin Kidney J. 2019;12(5):702–20.
10. OEDTR, Österreichischen Dialyse- und Transplantationsregister 2018 [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.nephro.at/oedr2018/oedr2018.htm>
11. Eurotransplant - Statistics [Internet]. Verfügbar unter: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=&search_organ=kidney&search_region=All+ET&search_period=by+year+chart&search_characteristic=donor+age&search_text=&search_collection=

12. Langer RM, Cohen B, Rahmel A. History of Eurotransplant. In *Transplantation Proceedings*. 2012. p. 2130–1.
13. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2017 Jan 1;17(Suppl 1):21–116.
14. Gridelli B, Remuzzi G. Strategies for making more organs available for transplantation. Vol. 343, *New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med*; 2000 . p. 404–10.
15. Fritsche L, Hörstrup J, Budde K, Reinke P, Giessing M, Tullius S, et al. Old-for-Old Kidney Allocation Allows Successful Expansion of the Donor and Recipient Pool. *Am J Transplant*. 2003 Nov;3(11):1434–9.
16. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. In: *American Journal of Transplantation*. *Am J Transplant*; 2003. p. 114–25.
17. Sellers MT, Velidedeoglu E, Bloom RD, Grossman RA, Markmann JW, Najj A, et al. Expanded-criteria donor kidneys: A single-center clinical and short-term financial analysis - Cause for concern in retransplantation. *Transplantation*. 2004 Dec 15;78(11):1670–5.
18. Woo YM, Gill JS, Johnson N, Pereira BJJ, Hariharan S. The advanced age deceased kidney donor: Current outcomes and future opportunities. *Kidney Int*. 2005;67(6):2407–14.
19. Miles CD, Schaubel DE, Jia X, Ojo AO, Port FK, Rao PS. Mortality experience in recipients undergoing repeat transplantation with expanded criteria donor and non-ECD deceased-donor kidneys. *Am J Transplant*. 2007 May;7(5):1140–7.
20. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK: Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12: 589– 597
21. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients - A 5-year analysis of the eurotransplant senior program. *Am J Transplant*. 2008 Jan;8(1):50–7.
22. Tanriover B, Mohan S, Cohen DJ, Radhakrishnan J, Nickolas TL, Stone PW, et al. Kidneys at higher risk of discard: Expanding the role of dual kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2014 Feb;14(2):404–15.

23. Gill J, Cho YW, Danovitch GM, Wilkinson A, Lipshutz G, Pham PT, et al. Outcomes of dual adult kidney transplants in the United States: An analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation*. 2008 Jan;85(1):62–8.
24. Snanoudj R, Rabant M, Timsit MO, Karras A, Savoye E, Tricot L, et al. Donor-estimated gfr as an appropriate criterion for allocation of ecd kidneys into single or dual kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9(11):2542–51.
25. Abdul M, Khalil M, Tan J, Toufeeq Khan TF, Ashhad M, Khalil U, et al. Saudi Arabia 4 Khyber Teaching Hospital. TabukKing Abdul Aziz Rd. 2500;47512.
26. Danovitch GM, Cohen DJ, Weir MR, Stock PG, Bennett WM, Christensen LL, et al. Current status of kidney and pancreas transplantation in the United States, 1994-2003 Vol. 5, *American Journal of Transplantation*. Blackwell Munksgaard; 2005. p. 904–15.
27. Kappes U, Schanz G, Gerhardt U, Matzkies F, Suwelack B, Hohage H. Influence of age on the prognosis of renal transplant recipients. *Am J Nephrol*. 2001;21(4):259–63.
28. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med*. 2006 Jan 26;354(4):343–52.
29. Sagasta A, Sánchez-Escuredo A, Oppenheimer F, Paredes D, Musquera M, Campistol JM, et al. Pre-implantation analysis of kidney biopsies from expanded criteria donors: testing the accuracy of frozen section technique and the adequacy of their assessment by on-call pathologists. *Transpl Int*. 2016 Feb 1;29(2):234–40.
30. Fernández-Lorente L, Riera L, Bestard O, Carrera M, Gomà M, Porta N, et al. Long-term results of biopsy-guided selection and allocation of kidneys from older donors in older recipients. *Am J Transplant*. 2012 Oct;12(10):2781–8.
31. Losappio V, Stallone G, Infante B, Schena A, Rossini M, Maiorano A, et al. A single-center cohort study to define the role of pretransplant biopsy score in the long-term outcome of kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;97(9):934–9.
32. Oberhuber R. Der Remuzzi-Score: Implikation für die Doppelnierentransplantation. *Nephro Script* [Internet]. 2016; Verfügbar unter: <https://www.medmedia.at/nephro-script/der-remuzzi-scoreimplikation-fuer-die-doppelnierentransplantation/>
33. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: The kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009;88(2):231–6.

34. Shapiro R, Halloran PF, Delmonico FL, Bromberg JS. The “two, one, zero” decision: What to do with suboptimal deceased donor kidneys. Vol. 10, *Am J Transplant*; 2010. p. 1959–60.
35. Philipse E, Lee APK, Bracke B, et al. Does Kidney Donor Risk Index implementation lead to the transplantation of more and higher-quality donor kidneys?. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(11):1934-1938.
36. Calvillo-Arbizu J, Pérez-Valdivia MA, Gentil-Govantes MA, Castro-de-la-Nuez P, Mazuecos-Blanca A, Rodríguez-Benot A, et al. ¿Predice el Kidney Donor Profile Index (KDPI) la supervivencia del injerto y del paciente en una población española? *Nefrología*. 2018 Nov;38(6):587–95.
37. Lehner LJ, Kleinstauber A, Halleck F, Khadzhynov D, Schrezenmeier E, Duerr M, et al. Assessment of the kidney donor profile index in a european cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(8):1465–72.
38. Bae S, Massie AB, Luo X, Anjum S, Desai NM, Segev DL. Changes in Discard Rate After the Introduction of the Kidney Donor Profile Index (KDPI). *Am J Transplant*. 2016 Jul;16(7):2202–7.
39. Chopra B, Sureshkumar KK. Kidney transplantation in older recipients: Preemptive high KDPI kidney vs lower KDPI kidney after varying dialysis vintage . *World J Transplant*. 2018 Aug 9;8(4):102–9.
40. Jay CL, Washburn K, Dean PG, Helmick RA, Pugh JA, Stegall MD. Survival Benefit in Older Patients Associated with Earlier Transplant with High KDPI Kidneys. *Transplantation*. 2017 Apr 1;101(4):867–72.
41. Menon MC, Murphy B. Maintenance immunosuppression in renal transplantation. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(4):662–71.
42. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9:S1–155.
43. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant*. 2002 Jan;2(1):48–56.
44. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *Br Med J*. 2005 Oct;331(7520):810–4.

45. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2562–75.
46. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson A, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2018 Jan;18(Suppl 1):18–113.
47. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (MODIFIED) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: Results at 2 years. *Transplantation*. 2001;72(2):245–50.
48. Wiseman AC. Immunosuppressive medications. Vol. 11, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2016.p. 332–43.
49. Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA, Lockwood M, Storch GA, Brennan DC. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005;80(1):41–6.
50. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Vol. 4, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2009. p. 481–508.
51. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 2003;23(5):465–76.
52. De Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: Long-term consequences and challenges for the future. Vol. 35, *American Journal of Kidney Diseases*. W.B. Saunders; 2000. p. 333–46.
53. Williams D, Haragsim L. Calcineurin nephrotoxicity. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13(1):47–55.
54. Nankivell BJ, Ng CHP, O’Connell PJ, Chapman JR. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity through the lens of longitudinal histology: Comparison of cyclosporine and tacrolimus eras. *Transplantation*. 2016 Jul 26;100(8):1723–31.
55. De Rycke A, Dierickx D, Kuypers DR. Tacrolimus-induced neutropenia in renal transplant recipients. Vol. 6, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2011. p. 690–4.
56. Salvadori M, Holzer H, De Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al.

- Enteric-Coated Mycophenolate Sodium is Therapeutically Equivalent to Mycophenolate Mofetil in de novo Renal Transplant Patients. *Am J Transplant.* 2004 Feb;4(2):231–6.
57. Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifue Y, et al. Enteric-Coated Mycophenolate Sodium can be Safely Administered in Maintenance Renal Transplant Patients: Results of a 1-Year Study. *Am J Transplant.* 2004 Feb;4(2):237–43.
 58. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. Vol. 351, *New England Journal of Medicine.* *N Engl J Med*; 2004. p. 2715–29.
 59. Langone AJ, Chan L, Bolin P, Cooper M. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: A multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation.* 2011 Feb 27;91(4):470–8.
 60. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2015.
 61. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA, et al. Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. *Am J Transplant.* 2003;3(1):68–73.
 62. Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, Pascher A, Woitas RP, Witzke O, et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Dec 17 ;388(10063):3006–16.
 63. Mourad G, Glyda M, Albano L, Viklický O, Merville P, Tydén G, et al. Incidence of Posttransplantation Diabetes Mellitus in de Novo Kidney Transplant Recipients Receiving Prolonged-Release Tacrolimus-Based Immunosuppression with 2 Different Corticosteroid Minimization Strategies: ADVANCE, A Randomized Controlled Trial. *Transplantation.* 2017 Aug 1;101(8):1924–34.
 64. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - New mechanisms for old drugs. Vol. 353, *New England Journal of Medicine.* *N Engl J Med*; 2005.
 65. Vanrenterghem YFC, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation.

- Transplantation. 2008 Jan;85(2):209–16.
66. Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, Slakey D. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. Vol. 27, *Transplantation Reviews*. Transplant Rev (Orlando); 2013. p. 97–107.
 67. Saunders RN, Metcalfe MS, Nicholson ML. Rapamycin in transplantation: A review of the evidence. *Kidney Int*. 2001;59(1):3–16.
 68. Kahan BD, Steinberg S, Bartlett S, Mendez R, Weinstein S, Lorber M, et al. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: A randomised multicentre study. *Lancet*. 2000 Jul 15;356(9225):194–202.
 69. Webster AC, Lee VWS, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Vol. 81, *Transplantation*. Transplantation; 2006.
 70. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: Systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014 Nov 24;349.
 71. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobert E, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant*. 2005 Mar;5(3):443–53.
 72. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT Study). *Am J Transplant*. 2010;10(3):547–57.
 73. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012 Jan 1;12(1):210–7.
 74. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaité L, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):333–43.
 75. Pestana JOM, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: A phase III study of belatacept

- versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012;12(3):630–9.
76. De Graav GN, Baan CC, Clahsen-Van Groningen MC, Kraaijeveld R, Dieterich M, Verschoor W, et al. A Randomized Controlled Clinical Trial Comparing Belatacept with Tacrolimus after de Novo Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2017 Oct 1;101(10):2571–81.
 77. Rostaing L, Massari P, Garcia VD, Mancilla-Urrea E, Nainan G, Rial MDC, et al. Switching from calcineurin inhibitor-based regimens to a belatacept-based regimen in renal transplant recipients: A randomized phase II study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb 1;6(2):430–9.
 78. Sam T, Gabardi S, Tichy EM. Risk evaluation and mitigation strategies: a focus on belatacept. *Prog Transplant*. 2013 Mar 1;23(1):64–70.
 79. Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. *Ann Intern Med*. 1998 May 15;128(10):817–26.
 80. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplantation recipients: A meta-analysis of randomized trials. In: *Transplantation*. Transplantation; 2004. p. 166–76.
 81. Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: An analysis of United Network for organ sharing registry data. *Transplantation*. 2010 Dec 27;90(12):1511–5.
 82. Gralla J, Wiseman AC. The impact of IL2ra induction therapy in kidney transplantation using tacrolimus-and mycophenolate-based immunosuppression. *Transplantation*. 2010 Sep 27;90(6):639–44.
 83. Ali H, Mohiuddin A, Sharma A, Shaheen I, Kim JJ, El Kosi M, et al. Implication of interleukin-2 receptor antibody induction therapy in standard risk renal transplant in the tacrolimus era: a meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2019;12(4):592–9.
 84. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. Vol. 26, *Transplant International*. *Transpl Int*; 2013. p. 662–72.
 85. Rebellato LM, Gross U, Verbanac KM, Thomas JM. A comprehensive definition of the major antibody specificities in polyclonal rabbit antithymocyte globulin. *Transplantation*. 1994;57(5):685–94.
 86. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006 Nov

- 9;355(19):1967–77.
87. Zand MS, Vo T, Huggins J, Felgar R, Liesveld J, Pellegrin T, et al. Polyclonal rabbit antithymocyte globulin triggers B-cell and plasma cell apoptosis by multiple pathways. *Transplantation*. 2005 Jun 15;79(11):1507–15.
 88. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Carreno MR, Cirocco RE, Mathew JM, et al. A randomized trial of three renal transplant induction antibodies: Early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and newer immune-monitoring. *Transplantation*. 2005 Aug 27;80(4):457–65.
 89. Khanmoradi K, Knorr JP, Feyssa EL, Parsikia A, Jawa P, Dinh DB, et al. Evaluating safety and efficacy of rabbit antithymocyte globulin induction in elderly kidney transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. 2013 Jun;11(3):222–8.
 90. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, Lang P, Civati G, Touraine JL, et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine a in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):844–51.
 91. Hardinger KL. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation. Vol. 26, *Pharmacotherapy*. 2006. p. 1771–83.
 92. Doshi MD, Garg N, Reese PP, Parikh CR. Recipient risk factors associated with delayed graft function: A paired kidney analysis. *Transplantation*. 2011;91(6):666–71.
 93. Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: Simplest is best. *Transplantation*. 2013;96(10):885–9.
 94. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. Vol. 11, *American Journal of Transplantation*. NIH Public Access; 2011. p. 2279–96.
 95. Halloran PF, Hunsicker LG. Delayed Graft Function: State of the Art, November 10-11, 2000. Summit Meeting, Scottsdale, Arizona, USA. *Am J Transplant*. 2001 Jul 1;1(2):115–20.
 96. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):1039–47.
 97. Keitel E, Michelon T, dos Santos AF, Bittar AE, Goldani JC, D'almeida Bianco P, Bruno RM, Losekann A, Messias AA, Bender D, Bianchini JJ, Duro Garcia V.

- Renal transplants using expanded cadaver donor criteria. *Ann Transplant.* 2004;9(2):23-4.
98. Wang CJ, Wetmore JB, Israni AK. Old versus new: Progress in reaching the goals of the new kidney allocation system. *Hum Immunol.* 2017 Jan 1;78(1):9–15.
 99. Zens TJ, Danobeitia JS, Levenson G, Chlebeck PJ, Zitur LJ, Redfield RR, et al. The impact of kidney donor profile index on delayed graft function and transplant outcomes: A single-center analysis. *Clin Transplant.* 2018 Mar 1;32(3).
 100. Park HS, Hong YA, Kim HG, Choi SR, Sun IO, Chung BH, et al. Delayed graft function in living-donor renal transplantation: 10-year experience. In: *Transplantation Proceedings.* *Transplant Proc;* 2012. p. 43–6.
 101. Simpkins CE, Montgomery RA, Hawxby AM, Locke JE, Gentry SE, Warren DS, et al. Cold ischemia time and allograft outcomes in live donor renal transplantation: Is live donor organ transport feasible? *Am J Transplant.* 2007 Jan;7(1):99–107.
 102. Ounissi M, Cherif M, Abdallah T Ben, Bacha M, Hedri H, Abderrahim E, et al. Risk factors and consequences of delayed graft function. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(2):243–6.
 103. Brook NR, Gibbons N, Nicol DL, McDonald SP. Open and laparoscopic donor nephrectomy: Activity and outcomes from all australasian transplant centers. *Transplantation.* 2010 Jun 27;89(12):1482–8.
 104. Cheung CY, Chan HW, Chan YH, Chau KF, Li CS. Impact of delayed graft function on renal function and graft survival in deceased kidney transplantation. *Hong Kong Med J.* 2010 Oct;16(5):378-82.
 105. Mannon RB. Delayed graft function: The AKI of kidney transplantation. *Nephron.* 2018;140(2):94–8.
 106. Kyllönen LEJ, Salmela KT, Eklund BH, Halme LEH, Höckerstedt KA V., Isoniemi HM, et al. Long-term results of 1047 cadaveric kidney transplantations with special emphasis on initial graft function and rejection. *Transpl Int.* 2000 Apr 18;13(2):122–8.
 107. Koning OHJ, Ploeg RJ, Hajo Van Bockel J, Groenewegen M, Van Der Woude FJ, Persijn GG, et al. Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: A prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. *Transplantation.* 1997 Jun 15;63(11):1620–8.

108. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: Risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997 Apr 15;63(7):968–74.
109. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan DC, Bailly JE, et al. Nomogram for Predicting the Likelihood of Delayed Graft Function in Adult Cadaveric Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Nov;14(11):2967–74.
110. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int*. 2002;62(1):311–8.
111. Almond PS, Troppmann C, Escobar F, Frey DJ, Matas AJ. Economic impact of delayed graft function. *Transplant Proc*. 1991 Feb;23(1 Pt 2):1304.
112. Kahwaji J, Bunnapradist S, Hsu JW, Idroos ML, Dudek R. Cause of death with graft function among renal transplant recipients in an integrated healthcare system. *Transplantation*. 2011 Jan 27;91(2):225–30.
113. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Aug;16(8):1545-9.
114. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2601–14.
115. Hasanzamani B, Hami M, Zolfaghari V, Torkamani M, Ghorban Sabagh M, Ahmadi Simab S. The effect of cytomegalovirus infection on acute rejection in kidney transplanted patients. *J Ren Inj Prev*. 2016 May 16;5(2):85–8.
116. Gelson W, Hoare M, Vowler S, Shankar A, Gibbs P, Akbar AN, et al. Features of immune senescence in liver transplant recipients with established grafts. *Liver Transplant*. 2010 May;16(5):577–87.
117. Kim JJ, Marks SD. Long-term outcomes of children after solid organ transplantation. *Clinics*. 2014;69(Suppl 1):28.
118. Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC. Risk factors for hospitalization for bacterial or viral infection in renal transplant recipients - An analysis of USRDS data. *Am J Transplant*. 2007 Mar;7(3):653–61.
119. Rubin RH. Preemptive therapy in immunocompromised hosts. Vol. 324, *New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med*; 1991. p. 1057–9.
120. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. Vol. 16, *Journal of the American Society of Nephrology*. *J Am Soc Nephrol*; 2005. p. 1758–

- 74.
121. Kumar D, Welsh B, Siegal D, Chen MH, Humar A. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients - Three year follow-up of a randomized trial. *Am J Transplant.* 2007;7(3):633–8.
 122. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Apr;12(4):848-55.
 123. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. Vol. 338, *New England Journal of Medicine.* *N Engl J Med;* 1998. p. 1741–51.
 124. Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, Thiel S. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy. *Lancet.* 2001 Aug 25 ;358(9282):637–8.
 125. Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA, Booy R, Levin M. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Lancet.* 1999 Mar 27;353(9158):1049–53.
 126. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013 Aug 27;96(4):333–60.
 127. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Mar;13(SUPPL.4):93–106.
 128. Cervera C, Cofan F, Hernandez C, Soy D, Marcos MA, Sanclemente G, et al. Effect of mammalian target of rapamycin inhibitors on cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving polyclonal antilymphocyte globulins: a propensity score-matching analysis. *Transpl Int.* 2016 Nov 1;29(11):1216–25.
 129. Poglitsch M, Weichhart T, Hecking M, Werzowa J, Katholnig K, Antlanger M, et al. CMV late phase-induced mTOR activation is essential for efficient virus replication in polarized human macrophages. *Am J Transplant.* 2012 Jun;12(6):1458–68.
 130. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Engl J Med.* 1999 May 13;340(19):1462–70.
 131. Razonable RR, Rivero A, Rodriguez A, Wilson J, Daniels J, Jenkins G, et al. Allograft Rejection Predicts the Occurrence of Late-Onset Cytomegalovirus (CMV) Disease among CMV-Mismatched Solid Organ Transplant Patients Receiving Prophylaxis with Oral Ganciclovir. *J Infect Dis.* 2001 Dec;184(11):1461–4.
 132. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ

- transplantation: A review. Vol. 45, *Infection and Chemotherapy*. Infect Chemother; 2013. p. 260–71.
133. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: A review. *J Infect*. 2014 Jan 1;68(SUPPL1).
 134. Hirsch HH, Randhawa P. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13(SUPPL.4):179–88.
 135. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DWG, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol*. 2003 Sep 1;71(1):115–23.
 136. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of Human Polyomaviruses. Atwood WJ, editor. *PLoS Pathog*. 2009 Mar 27;5(3):e1000363.
 137. Manzano Sánchez D, Jimeno García L, López Jiménez I, Saura Luján IM, González Soriano MJ, Llorente Viñas S, et al. Renal Function Impairment in Kidney Transplantation: Importance of Early BK Virus Detection. *Transplant Proc*. 2019 Mar;51(2):350–2.
 138. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant*. 2005 Mar;5(3):582–94.
 139. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations. Vol. 79, *Transplantation*. *Transplantation*; 2005. p. 1277–86.
 140. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation*. 2009 Apr 15;87(7):1019–26.
 141. Schold JD, Rehman S, Kayler LK, Magliocca J, Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Treatment for BK virus: Incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int*. 2009 Jun;22(6):626–34.
 142. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, Zhu YR, Bresnahan BA, Cohen EP. BK virus nephritis: Risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2005 Oct;68(4):1834–9.
 143. Lee HM, Jang IA, Lee D, Kang EJ, Choi BS, Park CW, et al. Risk factors in the progression of BK virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Korean J Intern Med*. 2015 Nov;30(6):865–72.
 144. Hirsch HH, Randhawa PS. BK polyomavirus in solid organ transplantation—

- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep 1;33(9).
145. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006 Sep 15;82(5):603–11.
 146. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term survival of renal transplant recipients in the United States after acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(1):145–52.
 147. Blanca L, Jiménez T, Cabello M, Sola E, Gutierrez C, Burgos D, et al. Cardiovascular risk in recipients with kidney transplants from expanded criteria donors. In: *Transplantation Proceedings*. *Transplant Proc*; 2012. p. 2579–81.
 148. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):496–506.
 149. Lentine KL, Rey LAR, Kolli S, Bacchi G, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;3(4):1090–101.
 150. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, Li L, Burroughs TE, Irish W, et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: A common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis*. 2005 Oct;46(4):720–33.
 151. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant*. 2004 Oct;4(10):1662–8.
 152. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. Vol. 378, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2011. p. 1419–27.
 153. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Mar;17(3):900–7.
 154. Tangri N, Komenda PVJ, Rigatto C. Chronic kidney disease and heart disease: After 179 years, do we yet understand the link?. Vol. 88, *Kidney International*. Nature Publishing Group; 2015. p. 11–3.
 155. 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.

156. Kasiske BL, Chakkerla HA, Roel J. Explained and Unexplained Ischemic Heart Disease Risk after Renal Transplantation. 2000.
157. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. Vol. 28, *Transplant International*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 10–21.
158. Rao NN, Coates PT. Cardiovascular Disease After Kidney Transplant. Vol. 38, *Seminars in Nephrology*. W.B. Saunders; 2018. p. 291–7.
159. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Vol. 42, *Hypertension*. Hypertension; 2003. p. 1206–52.
160. 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.
161. Hernández D. Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: new approach to a deadly disorder. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jul;19(7):1682-6./
162. Audard V, Matignon M, Hemery F, Snanoudj R, Desgranges P, Anglade MC, et al. Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Transplant*. 2006 Jan;6(1):95–9.
163. Fontan MP, Rodriguez-Carmona A, Falcon TG, Rivera CF, Valdes F. Early immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(1):21–8.
164. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A, Rocher LL. Hypertension After Renal Transplantation. *J. Am.Soc.Nephrol*. Feb 1994;4(8):S30-S36.
165. Textor SC, Canzenello VJ, Taler SJ, Wilson DJ, Schwartz LL, Augustine JE, et al. Cyclosporine-Induced Hypertension After Transplantation. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(12):1182–93.
166. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int*. 1998;53(1):217–22.
167. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: Prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Feb;14(2):462–8.
168. Mange KC, Feldman HI, Joffe MM, Fa K, Bloom RD. Blood Pressure and the Survival of Renal Allografts from Living Donors. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jan

- 1;15(1):187–93.
169. De Vries APJ, Bakker SJL, Van Son WJ, Van Der Heide JJH, Ploeg RJ, The HT, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant*. 2004 Oct;4(10):1675–83.
 170. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Martín De Francisco AL, Ruiz JC, Rodrigo E, Sanz De Castro S, et al. Association between pulse pressure and cardiovascular disease in renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2005 Feb;5(2):394–8.
 171. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant*. 2004 Mar;4(s7):13–53.
 172. Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S, et al. Use of cardioprotective medications in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Aug;9(8):1811–5.
 173. Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. *Transplantation*. 2000 Aug 15;70(3):464–72.
 174. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Feb;6(2):357–63.
 175. Van Den Ham ECH, Kooman JP, Christiaans MHL, Van Hooff JP. Relation between steroid dose, body composition and physical activity in renal transplant patients. *Transplantation*. 2000 Apr 27;69(8):1591–8.
 176. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005 Nov;5(11):2710–8.
 177. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA et al Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(1):158–165
 178. Eide IA, Halden TAS, Hartmann A, Åsberg A, Dahle DO, Reisæter AV, et al. Mortality risk in post-transplantation diabetes mellitus based on glucose and HbA1c diagnostic criteria. *Transpl Int*. 2016 May 1;29(5):568–78.

179. Seoane-Pillado MT, Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, Seijo-Bestilleiro R, Pérttega-Díaz S, Fernández-Rivera C, et al. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: A competing risks survival analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Mar;17(1).
180. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int.* 2001;59(2):732–7.
181. Peracha J, Nath J, Ready A, Tahir S, Parekh K, Hodson J, et al. Risk of post-transplantation diabetes mellitus is greater in South Asian versus Caucasian kidney allograft recipients. *Transpl Int.* 2016 Jun 1;29(6):727–39.
182. Cron DC, Noon KA, Cote DR, Terjimanian MN, Augustine JJ, Wang SC, et al. Using analytic morphomics to describe body composition associated with post-kidney transplantation diabetes mellitus. *Clin Transplant.* 2017 Sep;31(9).
183. Von Düring ME, Jenssen T, Bollerslev J, Åsberg A, Godang K, Eide IA, et al. Visceral fat is better related to impaired glucose metabolism than body mass index after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2015 Oct 1;28(10):1162–71.
184. Jenssen T, Hartmann A. Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. Vol. 11, *Nature Reviews Nephrology.* Nature Publishing Group; 2015. p. 465–77.
185. Hjelmæsæth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrøm J, Leivestad T, Egeland T, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation.* 1997 Oct 15;64(7):979–83.
186. Einollahi B, Motalebi M, Salesi M, Ebrahimi M, Taghipour M. The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: A review on current findings. *J Nephropathol.* 2014;3(4):139–48.
187. Huang JW, Famure O, Li Y, Kim SJ. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Jun 1;27(6):1793–800.
188. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. Vol. 17, *Seminars in Dialysis.* Semin Dial; 2004. p. 365–70.
189. Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI, Silva Torres I, Ibernón M, Bayés-Genís B, Benitez-Ruiz R, Lampreabe I, Lauzurrica R, Osorio JM, Osuna A, Domínguez-Rollán R, Ruiz JC, Jiménez-Sosa A, González-Rinne A, Marrero-

- Miranda D, Macía M, García J, Torres A. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Mar;31(3):495-505.
190. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. In: *Transplantation*. Transplantation; 2003. p. 1291–5.
191. Abbott KC, Yuan CM, Taylor AJ, Cruess DF, Agodoa LYC. Early renal insufficiency and hospitalized heart disease after renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Sep 1;14(9):2358–65.
192. Fellström B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Grönhagen-Riska C, Neumayer HH, et al. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: Experience from the assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. In: *Transplantation*. Transplantation; 2005. p. 1160–3.
193. Foster MC, Weiner DE, Bostom AG, Carpenter MA, Inker LA, Jarolim P, et al. Filtration Markers, Cardiovascular Disease, Mortality, and Kidney Outcomes in Stable Kidney Transplant Recipients: The FAVORIT Trial. *Am J Transplant*. 2017 Sep 1;17(9):2390–9.
194. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L, et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: The FAVORIT trial. *Am J Transplant*. 2012 Sep;12(9):2437–45.
195. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun;375(9731):2073–81.
196. Weiner DE, Park M, Tighiouart H, Joseph AA, Carpenter MA, Goyal N, et al. Albuminuria and Allograft Failure, Cardiovascular Disease Events, and All-Cause Death in Stable Kidney Transplant Recipients: A Cohort Analysis of the FAVORIT Trial. *Am J Kidney Dis*. 2019 Jan 1;73(1):51–61.
197. Mix TCH, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJB, et al. Anemia: A Continuing Problem Following Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2003 Nov;3(11):1426–33.
198. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Kovacs A, Pap J, Rempert A, et al. Anemia in kidney transplanted patients. *Clin Transplant*. 2005 Aug;19(6):825–33.

199. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: A European survey. Vol. 3, American Journal of Transplantation. Am J Transplant; 2003. p. 835–45.
200. Malyszko J, Oberbauer R, Watschinger B. Anemia and Erythrocytosis in patients after kidney transplantation. Vol. 25, Transplant International. Transpl Int; 2012. p. 1013–23.
201. Opinion M. „R.E.N.Transplant 07“– Highlights Consens „Vorbereitungsuntersuchungen zur Nierentransplantation“. Nephro Scr.2007;(3).
202. Ducloux D, Kazory A, Chalopin J-M. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: A prospective study. Vol. 66, Kidney International. 2004.
203. 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 Sep;27(9):3621–31.
204. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2019;73(3):A7–8.
205. 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.
206. 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 Jan 1;48(1):65–73.
207. Ramesh Prasad G V., Vangala SK, Silver SA, Wong SCW, Huang M, Rapi L, et al. South Asian ethnicity as a risk factor for major adverse cardiovascular events after renal transplantation. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Jan 1;6(1):204–11.
208. Anastasopoulos N-A, Dounousi E, Papachristou E, Pappas C, Leontaridou E, Savvidaki E, et al. Cardiovascular disease: Risk factors and applicability of a risk model in a Greek cohort of renal transplant recipients. World J Transplant. 2017 Feb 1;7(1):49.
209. Salerno MP, Zichichi E, Rossi E, Favi E, Gargiulo A, Spagnoletti G, et al. Evolution of Causes of Mortality in Renal Transplantation in the Last 10 Years. Transplant Proc. 2010 May;42(4):1077–9.

210. Seibert FS, Behrendt C, Pagonas N, Bauer F, Kiziler F, Zidek W, et al. Prediction of cardiovascular events after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2015 Mar 1;47(2):388–93.
211. Ribic CM, Holland D, Howell J, Jevnikar A, Kim SJ, Knoll G, et al. Study of cardiovascular outcomes in renal transplantation: A prospective, multicenter study to determine the incidence of cardiovascular events in renal transplant recipients in Ontario, Canada. *Can J Kidney Heal Dis.* 2017;4:1–9.
212. Keith DS, Demattos A, Golconda M, Prather J, Norman D. Effect of Donor Recipient Age Match on Survival after First Deceased Donor Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Apr;15(4):1086–91.
213. Oppenheimer F, Aljama P, Asensio Peinado C, Bustamante Bustamante J, Crespo Albiach JF, Guirado Perich L. The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jun;19(SUPPL. 3).
214. Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, et al. Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: An analysis of the organ procurement transplant network/united network of organ sharing database. *Transplantation.* 2008 Jun 15;85(11):1573–9.
215. Meier-Kriesche HU, Cibrik DM, Ojo AO, Hanson JA, Magee JC, Rudich SM, et al. Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(1):14–7.
216. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):496–506.
217. Basar H, Soran A, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury VP, Jordan ML, et al. Renal transplantation in recipients over the age of 60: The impact of donor age. *Transplantation.* 1999 Apr 27;67(8):1191–3.
218. Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, Hanson JA, Dickinson DM, Wolfe RA, et al. Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(1):153–9.
219. Verran DJ, Deleon C, Chui AK, Chapman JR. Factors in older cadaveric organ donors impacting on renal allograft outcome. Vol. 15, *Clinical Transplantation.* Clin Transplant; 2001. p. 1–5.
220. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, MacLean JR, Weinhandl ED, et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient outcomes in renal transplantation (PORT) study. *Am J Transplant.* 2010 Feb;10(2):338–53.

221. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb 1;16(2):496–506.
222. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547–53.
223. Schneider C, Coll B, Jick SS, Meier CR. Clinical Epidemiology Dovepress Doubling of serum creatinine and the risk of cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Clin Epidemiol*. 2016;8:177–84.
224. Soveri I, Holdaas H, Jardine A, Gimpelewicz C, Staffler B, Fellström BF. Renal transplant dysfunction-importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *Nephrol Dial Transpl*. 2006;21:2282–9.
225. Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Death after graft loss: An important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2002 Nov;2(10):970–4.
226. Dalrymple LS, Mohammed SM, Mu Y, Johansen KL, Chertow GM, Grimes B, et al. Risk of cardiovascular events after infection-related hospitalizations in older patients on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jul 1;6(7):1708–13.
227. Hernández D, Hanson E, Kasiske MK, Danielson B, Roel J, Kasiske BL. Cytomegalovirus disease is not a major risk factor for ischemic heart disease after renal transplantation. *Transplantation*. 2001 Oct 27;72(8):1395–9.
228. Humar A, Gillingham K, Payne WD, Sutherland DER, Matas AJ. Increased incidence of cardiac complications in kidney transplant recipients with cytomegalovirus disease. *Transplantation*. 2000 Jul 27;70(2):310–3.
229. Courivaud C, Bamoulid J, Chalopin JM, Gaiffe E, Tiberghien P, Saas P, Ducloux D. Cytomegalovirus exposure and cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *J Infect Dis*. 2013 May 15;207(10):1569–75.
230. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, Petrie BL, Burek J, Bailey KR, McCollum CH, DeBakey ME. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet*. 1987 Aug 8;2(8554):291–3.
231. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(3):172–88.