

Diplomarbeit

**Die Rolle von Herz CT und Koronarangiographie in
der kardiovaskulären Risikostratifizierung vor
Nierentransplantation**

eingereicht von

Michael Paul Kubatzki

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Nephrologie**

unter der Anleitung von

Dr. med. Andras Tamas Deak, PhD

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

Graz, 19.01.2023

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 19.01.2023

Michael Paul Kubatzki eh.

Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Erstbetreuer, Dr. med. Andras Deak, PhD., für die hervorragende Betreuung und Zusammenarbeit und die wertvolle Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit bedanken. Ebenso gilt mein Dank meinem Mitbetreuer, Herrn Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, der mir in gemeinsamen Gesprächen mit seinen hilfreichen Erfahrungen und Ideen neue Anstöße gegeben hat.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mich unterstützt und motiviert haben und mir das Studium ermöglicht haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Abbildungsverzeichnis.....	vii
Tabellenverzeichnis.....	viii
Zusammenfassung	ix
Abstract	x
1 Einleitung.....	1
1.1 Chronische Nierenerkrankung (CKD)	1
1.2 CKD und kardiovaskuläres (CV) Risiko	2
1.2.1 CV-Risikofaktoren bei CKD.....	2
1.2.2 Atherosklerose bei CKD.....	3
1.2.3 Kardiale Bildgebung bei CKD	6
1.3 NTX und CV-Risiko	14
1.3.1 Risikofaktoren für CV-Erkrankungen nach NTX	14
1.4 Risikostratifizierung vor NTX.....	19
1.4.1 Evaluation zur NTX in Österreich.....	20
1.5 Ziel der Diplomarbeit.....	22
2 Material und Methoden.....	23
2.1 Studiendesign	23
2.2 Studienpopulation	23
2.3 Datenerhebung	24
2.4 Klinische Daten	24
2.5 CCT	25
2.6 CAG	25
2.7 Statistische Methoden.....	26
3 Ergebnisse – Resultate	27

3.1	PatientInnencharakteristika	27
3.2	Ergebnisse der CCT-Untersuchungen	29
3.3	Ergebnisse der CAG-Untersuchungen.....	30
3.4	PatientInnenstratifizierung nach nicht-signifikanter und signifikanter Stenose.....	32
3.5	Korrelationsanalyse zwischen Agatston-Score und Stenosegrad.....	34
3.6	Beurteilung der CCT als Screening-Verfahren für eine KHK	34
4	Diskussion	36
4.1	Limitationen und Stärken	38
4.2	Fazit	38
5	Literaturverzeichnis	40

Abkürzungsverzeichnis

ACEi	Angiotensin-converting-enzyme inhibitors / ACE-Inhibitoren
ACR	Albumin-to-creatinine ratio, Albumin-Kreatinin-Quotient
ACS	Acute coronary syndrome, akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
AV	Arteriovenös
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare-metal stent
CABG	Coronary artery bypass graft, Koronararterien-Bypass
CAC	Coronary artery calcification, Koronarverkalkung
CAG	Coronary angiography, Koronarangiographie
CCT	Cardiac computed tomography, Herz Computertomographie
CI	Confidence interval, Konfidenzintervall
CKD	Chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung
CPR	Cardiopulmonary resuscitation, Herz-Lungen-Wiederbelebung
CT	Computertomographie
CV	Kardiovaskulär
DES	Drug-eluting stent
DM	Diabetes mellitus
DSE	Dobutamin-Stressechokardiographie
EBCT	Electron beam computed tomography, Elektronenstrahl-CT
EKG	Elektrokardiogramm
EPO	Erythropoetin
ESKD	end-stage kidney disease, terminale Niereninsuffizienz
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HF	heart failure, Herzinsuffizienz
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
MPI	Myokardperfusionsbildgebung
NTX	Nierentransplantation

pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Risk Ratio
SPECT	Einzelphotonen-Emissions-Tomographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
zAVK	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. CV-Risikofaktoren bei CKD	3
Abbildung 2. Schematischer Aufbau der arteriellen Wandschichten.....	4
Abbildung 3. Koronare Arterienverkalkung bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) und nicht-chronischer Nierenerkrankung.....	8
Abbildung 4. CV-Evaluation vor NTX-Listung.....	21
Abbildung 5. Auswahl der Studienpopulation	24
Abbildung 6. Korrelationsdiagramm von Agatston-Score und Stenosegrad (%)...	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. GFR-Kategorien bei CKD	1
Tabelle 2. Albuminurie-Kategorien bei CKD	1
Tabelle 3. Einteilung des Agatston-Scores nach Schweregrad.....	8
Tabelle 4. Baseline-Charakteristika und Komorbiditäten.....	28
Tabelle 5. Deskriptive Ergebnisse der CCT-Untersuchungen.....	30
Tabelle 6. Deskriptive Ergebnisse der CAG-Untersuchungen	32
Tabelle 7. Vergleich der Baseline-Charakteristika und Komorbiditäten	33
Tabelle 8. Kennwerte der CCT als Screening-Verfahren	35

Zusammenfassung

Hintergrund: Chronische Niereninsuffizienz und Nierentransplantation (NTX) sind mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert. Daher ist es essenziell, NTX-KandidatInnen vor der Listung einem genauen kardiovaskulären Screening zu unterziehen. Im Jahr 2007 haben sich die österreichischen Transplantationszentren auf einen Consensus zu Vorbereitungsuntersuchungen vor NTX geeinigt. Im Rahmen dieses Consensus wurde ein Fokus auf das Screening von Koronarer Herzkrankheit (KHK) mittels Herz CT (CCT) und Koronarangiographie (CAG) gelegt, dessen Auswirkung jedoch bisher noch nicht untersucht wurde.

Ziel: Ziel der Diplomarbeit ist die Evaluation der bildgebenden Verfahren CCT und CAG bei NTX-KandidatInnen. Dies wird wichtige Erkenntnisse zur Effizienz des Ansatzes zum kardiovaskulären Screening liefern und dient der weiteren Optimierung des kardiovaskulären Risikomanagements vor NTX.

Methodik: In der retrospektiven Studie wurden Nierentransplantierte (n=551) evaluiert, die zwischen 2003 und 2015 am Universitätsklinikum Graz transplantiert wurden. Es erfolgte die Einteilung in vier Studiengruppen bezüglich durchgeführter Untersuchung: „Kein CCT + CAG“ (n=207), „Nur CCT“ (n=84), „Nur CAG“ (n=209) und „Beide CCT + CAG“ (n=51). Die Baseline-Charakteristika und Komorbiditäten des PatientInnenkollektivs wurden bereits erhoben. Eine statistische Auswertung der vorliegenden CCT- (n=135) und CAG-Untersuchungen (n=258) wurde ebenso durchgeführt. In der Gruppe „Beide CCT + CAG“ (n=51) erfolgte eine Korrelationsanalyse zwischen Agatston-Scores und Stenosegrade.

Ergebnisse: Die untersuchten Gruppen unterscheiden sich in vielen Merkmalen statistisch signifikant voneinander. Agatston-Score und Stenosegrad weisen keine signifikante Korrelation ($p=0.789$) auf. Zudem zeigt die CCT eine Sensitivität und Spezifität von 62,5 % und 20,9 % für die Erkennung einer KHK. Weiters findet sich in der CAG bei zwei Drittel der Untersuchten keine signifikante Stenose.

Fazit: Der mithilfe der CCT gemessene Agatston-Score ist kein präziser Marker für den Stenosegrad bei KHK und sollte nicht als einziger Screening-Test verwendet werden. Außerdem findet sich ein hoher Anteil an invasiver Diagnostik (CAG) ohne anschließende Notwendigkeit einer Koronarintervention; dieser sollte zukünftig verringert werden. Prospektive randomisierte Studien sind notwendig, um ein effektiveres kardiovaskuläres Screening-Verfahren zu finden.

Abstract

Background: Chronic kidney disease and renal transplantation (KT) are associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Therefore, it is essential that KT candidates undergo a detailed cardiovascular screening before listing. In 2007, Austrian transplant centres published a consensus on cardiovascular screening procedures before KT, with a particular focus on screening for coronary artery disease (CAD) employing cardiac CT (CCT) and coronary angiography (CAG). Their impact on clinical practice has not been investigated yet.

Objective: The aim of this thesis is to evaluate the role of the imaging modalities CCT and CAG in KT recipients. This will provide important knowledge on the efficacy of the approach to cardiovascular screening and will help to further improve cardiovascular risk management prior to KT.

Methods: This retrospective study evaluated KT recipients (n=551) who underwent transplantation at the Medical University of Graz between 2003 and 2015. They were divided into four cohorts regarding performed cardiac imaging: "No CCT + CAG" (n=207), "CCT only" (n=84), "CAG only" (n=209), and "Both CCT + CAG" (n=51). Baseline characteristics and co-morbidities were previously collected. Descriptive statistical analysis of all CCTs (n=135) and CAGs (n=258) were performed. In the "Both CCT + CAG" group (n=51), a correlation analysis was carried out between Agatston scores and degrees of stenosis.

Results: The analyzed groups differ statistically significantly from each other in many characteristics. Agatston score and degree of stenosis show no significant correlation (p=.789). In addition, CCT shows a sensitivity and specificity of 62.5 % and 20.9 % for the detection of CAD. Furthermore, two-thirds of patients who underwent CAG did not have significant stenosis.

Conclusion: The Agatston score measured by CCT is not an accurate marker of the degree of stenosis in CAD and should not be used as the only screening test. In addition, a high proportion of invasive diagnosis (CAG) is found without following need for coronary intervention; this should be reduced in the future. Prospective randomized trials are needed to find a more effective cardiovascular screening method.

1 Einleitung

1.1 Chronische Nierenerkrankung (CKD)

Definiert wird die CKD durch das Vorhandensein einer Nierenschädigung oder einer reduzierten Nierenfunktion über drei oder mehr Monate, ungeachtet der Ursache (1). Das Andauern der Schädigung oder der verminderten Funktion über mindestens drei Monate ist erforderlich, um CKD von einer akuten Nierenerkrankung zu unterscheiden. Eine Nierenschädigung bezeichnet pathologische Veränderungen, die durch eine Nierenbiopsie oder bildgebende Untersuchungen festgestellt oder aus Indikatoren wie Anomalien des Urinsediments oder erhöhten Raten der Urin-Albumin-Ausscheidung ermittelt werden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion entspricht einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR), die üblicherweise aus dem Serumkreatinin bestimmt wird.

Bei der Diagnose einer CKD nach den oben aufgeführten Kriterien wird die CKD wie folgt klassifiziert (1):

- Krankheitsursache
- Sechs Kategorien der GFR (G-Stadien) (Tabelle 1)
- Drei Kategorien der Albuminurie (A-Stadien) (Tabelle 2)

Tabelle 1. GFR-Kategorien bei CKD

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

GFR, glomeruläre Filtrationsrate; CKD, chronische Nierenerkrankung.

Tabelle 2. Albuminurie-Kategorien bei CKD

Kategorie	ACR (mg/g)	Albuminurie
A1	<30	Normal bis gering erhöht
A2	30-300	Mäßig erhöht
A3	>300	Stark erhöht

CKD, chronische Nierenerkrankung; ACR, Albumin-Kreatinin-Verhältnis.

Durch die Einteilung von PatientInnen mit CKD nach Ursache, GFR und Albuminurie wird die Risikostratifizierung für die wichtigsten Komplikationen der CKD erleichtert.

1.2 CKD und kardiovaskuläres (CV) Risiko

CKD ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung und das Ausmaß einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (2-6). CKD ist auch mit ungünstigen Ereignissen bei Personen mit bestehender CV-Erkrankung assoziiert (7-9). Hierzu gehören eine erhöhte Sterblichkeit nach akutem Koronarsyndrom (ACS), perkutaner Koronarintervention (PCI) (10-17) und Koronararterien-Bypass (CABG, coronary artery bypass graft).

1.2.1 CV-Risikofaktoren bei CKD

Eine verminderte GFR und eine vermehrte Proteinurie erhöhen das Risiko einer CV-Erkrankung (Abbildung 1, S. 3), (5,8,18). In Studien, die PatientInnen mit bekannten Risikofaktoren für CV-Erkrankungen (wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus) oder bereits bestehenden CV-Erkrankungen einbezogen haben, konnte nachgewiesen werden, dass das Vorliegen oder die Entstehung verschiedener Schweregrade einer Nierenfunktionsstörung unabhängig voneinander mit CV-Ereignissen verbunden ist (18-22). Des Weiteren verbessert die Einbeziehung der geschätzten GFR und ACR in Kombination mit traditionellen Risikofaktoren die Möglichkeit, CV-Ereignisse bei PatientInnen mit hohem CV-Risiko vorauszusagen (21). Bei PatientInnen mit CKD bestehen oft mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer CV-Erkrankung (Abbildung 1), (23). Traditionelle CV-Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie (die mit LVH assoziiert sein kann), Rauchen, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und höheres Alter sind in CKD-Populationen häufig anzutreffen (5,24,25). Die Anzahl von CV-Risikofaktoren scheint mit dem Ausmaß der Nierenfunktionsstörung zu korrelieren (24). PatientInnen mit CKD haben auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für das metabolische Syndrom, das zur Erhöhung des CV-Risikos führen kann (2,26). Dieses Syndrom ist als eine Kombination aus Insulinresistenz, Dyslipidämie,

erhöhter Serumglukose, abdominaler Adipositas und arterieller Hypertonie definiert. Bei PatientInnen mit CKD wurden Störungen des Knochenmineralstoffwechsels häufig mit Koronararterienverkalkung (CAC) in Verbindung gebracht. Es gibt einen Zusammenhang zwischen CKD und einer höheren Belastung durch CAC (27-29). In Abbildung 1 sind die genannten Zusammenhänge schematisch dargestellt.

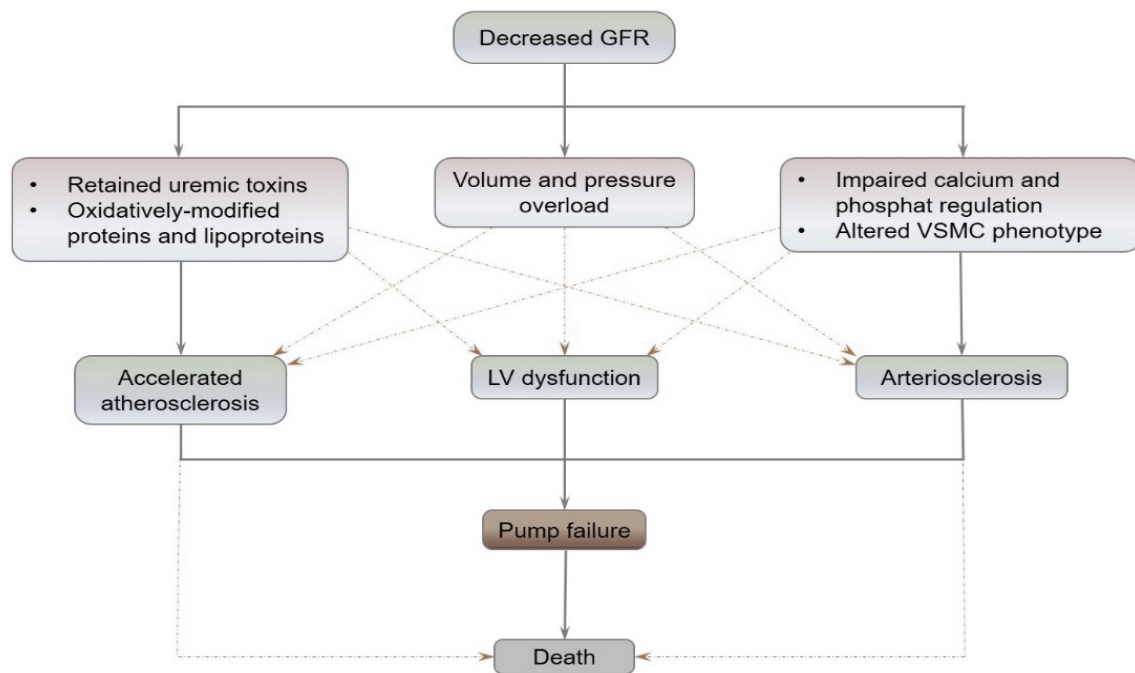


Abbildung 1. CV-Risikofaktoren bei CKD

GFR, glomeruläre Filtrationsrate; VSMC, glatte Gefäßmuskelzelle; LV, linksventrikulär. modifiziert nach Tangri et al., *Kidney International*, 2015.

1.2.2 Atherosklerose bei CKD

CV-Erkrankungen sind die führende Todesursache bei PatientInnen mit CKD, einschließlich dialyseabhängiger CKD. Die Ursache für das hohe CV-Risiko ist wahrscheinlich teilweise auf eine übermäßige Gefäßverkalkung zurückzuführen. Eine Atherosklerose wird sogar bei sehr jungen DialysepatientInnen beobachtet, die nicht die typischen CV-Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Rauchen aufweisen (30-34). Andererseits gibt es keine Evidenz, dass Interventionen, die das Fortschreiten der Gefäßverkalkung verlangsamen, das Risiko für klinisch relevante Endpunkte verbessern.

Intimale und mediale Verkalkung

Die Wände der meisten Gefäße lassen drei Schichten erkennen (Abbildung 2):

- Intima (Tunica intima): Endothel und subendotheliale Schicht
- Media (Tunica media): glatte Muskulatur
- Adventitia (Tunica adventitia oder externa): Bindegewebe

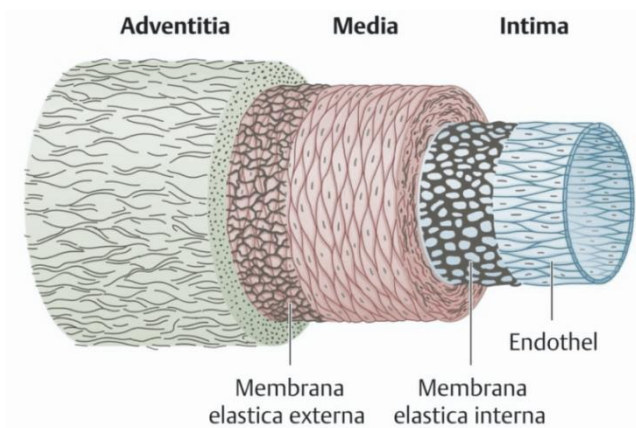


Abbildung 2. Schematischer Aufbau der arteriellen Wandschichten

modifiziert nach Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie, Thieme, 2019.

Es gibt bei CKD-PatientInnen zwei Arten der Gefäßverkalkung mit unterschiedlichen Pathogenesen (35,36). Die mediale Verkalkung entsteht sowohl durch einen Phänotypwechsel von vaskulären glatten Muskelzellen zu osteoblasten-ähnlichen Zellen als auch durch eine lokale Entzündung (36-41). Die intimale Verkalkung ist eine Folge der bestehenden Atherosklerose. Die Entstehung der Atherosklerose ist bei PatientInnen mit CKD offenbar die gleiche wie bei PatientInnen ohne CKD. Jedoch sind die zur intimalen Verkalkung beitragenden Mechanismen, wie Scherstress, lokale Entzündung und Verkalkung von Mikrovesikeln, die von Makrophagen und glatten Gefäßmuskelzellen ausgehen, bei CKD-PatientInnen ausgeprägter (42-44). Die arterielle Steifigkeit, die durch die mediale Verkalkung entsteht, führt vermutlich direkt zu Scherstress, Atherosklerose und intimaler Verkalkung (45). In der Gesamtbevölkerung erhöht die CAC das CV-Risiko. Auch bei CKD-PatientInnen ist die Gefäßverkalkung mit einem erhöhten CV-Risiko und einer erhöhten Mortalität assoziiert, ihr zusätzlicher prädiktiver Wert zu anderen CV-Risikofaktoren ist jedoch nicht eindeutig (33,34,46-49). Die Bewertung des prädiktiven Werts der Verkalkung ist bei CKD-

PatientInnen komplexer als in der Allgemeinbevölkerung, da es zwei histologische Subtypen (siehe mediale und intimale Verkalkung) mit verschiedenen Pathogenesen und unterschiedlichen klinischen Auswirkungen gibt (Abbildung 3, S. 8), (36). Unklar ist, ob sowohl die intimale als auch die mediale Verkalkung zu einer erhöhten Mortalität führen, denn es ist schwierig, diese Veränderungen mit radiologischen Standardverfahren zu differenzieren. Es liegen keine klinischen Studien vor, die die Folgen von intimalen im Vergleich zu medialen Läsionen bei CKD-PatientInnen endgültig identifiziert haben. Zu den wichtigsten klinischen Konsequenzen der intimalen Verkalkung gehören die Entstehung und das Fortschreiten von atherosklerotischen Veränderungen, die zu KHK, zerebraler arterieller Verschlusskrankheit (zAVK) und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) führen. Eine Studie an HämodialysepatientInnen ergab, dass PatientInnen mit intimaler Verkalkung (mit oder ohne mediale Verkalkung) den schlechtesten Outcome hatten (33). Die mediale Verkalkung reduziert die vaskuläre Dehnbarkeit, wodurch die vaskuläre Steifigkeit und der Pulsdruck erhöht werden (50). Dadurch wird das Risiko für Herzinsuffizienz, zerebrovaskulären Insult und Myokardinfarkt erhöht. Darüber hinaus verstärkt die mediale Verkalkung das Fortschreiten der intimalen Läsionen. Bei DialysepatientInnen liegt die beobachtete Prävalenz von mit der Computertomographie (CT) festgestellten Gefäßverkalkungen bei >80 % (30-32,49,51-65). Die Prävalenz bei CKD-PatientInnen, die nicht an der Dialyse sind und deren geschätzte GFR <60 mL/min/1,73 m² ist, liegt zwischen 47 und 83 % (58,66-72).

Risikofaktoren für Gefäßverkalkung

Folgende Faktoren wurden mit medialer und/oder intimaler Gefäßverkalkung in Zusammenhang gebracht und sind im Allgemeinen spezifisch für oder überdurchschnittlich häufig bei CKD-PatientInnen vorzufinden: zunehmendes Alter und zunehmende Dialysedauer (32,53,54,56), Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie (32,61,73,74) sowie die Verabreichung oraler Kalzium-Supplementierung (32). Außerdem ein sekundärer Hyperparathyreoidismus (d. h. renale Osteodystrophie mit hohem Umsatz) und das Vorliegen einer adynamischen Knochenerkrankung (renale Osteodystrophie mit niedrigem Umsatz) (53,73,75-77). Auch ein unbehandelter Vitamin-D-Mangel (78,79) sowie

die übermäßige Verabreichung von Vitamin D (53,80-83). Zudem die Anwendung von Dialysat-Kalzium (84-86) und das Vorliegen einer Hypomagnesiämie (36,73,87) und eines Diabetes mellitus (69). Die in der Allgemeinbevölkerung vorhandenen Risikofaktoren werden nicht erwähnt, sind aber auch in der CKD-Population zu finden. Da die Techniken zur Identifizierung von Verkalkungen nicht verlässlich zwischen medialen und intimalen Läsionen unterscheiden, konnten keine für eine der beiden Läsionen spezifischen Risikofaktoren gefunden werden.

Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD) bei CKD

Atherosklerotische Plaques sind das wesentliche Merkmal erkrankter Koronararterien, die zu einem Myokardinfarkt und schließlich zu einer Schädigung des Herzmuskels führen, die zum Tod oder zum Fortschreiten einer Herzinsuffizienz führt. ACS, einschließlich instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt, sind Folge einer fehlenden oder eingeschränkten Durchblutung der Koronararterien aufgrund einer Plaqueruptur oder der Bildung und Progression neuer Plaques. Da viele der verfügbaren CV-Therapieverfahren auf diese verschiedenen Plaquetypen abzielen, ist es wichtig zu wissen, ob atherosklerotische Plaques bei PatientInnen mit CKD in ihrer Zusammensetzung, ihrem Verhalten oder beidem ähnlich sind. Autopsiestudien haben gezeigt, dass die Menge an atheromatösen Plaques in Koronararterien bei CKD-PatientInnen ähnlich zu sein scheint wie bei Nicht-CKD-PatientInnen. Allerdings waren die atheromatösen Plaques bei CKD-PatientInnen im Vergleich zu PatientInnen ohne CKD stärker verkalkt, wobei auch die koronare Gefäßwand, die mediale Schicht, verkalkt war (Abbildung 3, S. 8), (88). Gegenwärtig erscheint eine Nierentransplantation (NTX) als die beste Möglichkeit zur Verbesserung der CV-Ergebnisse im Zusammenhang mit der terminalen Niereninsuffizienz (ESKD, end-stage kidney disease), dennoch sind die CV-Ergebnisse bei PatientInnen mit einer funktionierenden NTX schlechter als in der Allgemeinbevölkerung (88).

1.2.3 Kardiale Bildgebung bei CKD

Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Die TTE ist eine Untersuchungsmethode zur Bestimmung der Herzstruktur und -funktion. Die Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) kann durch Ermittlung des LV-

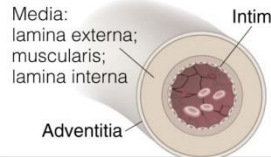
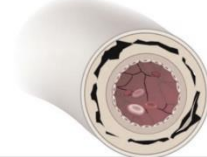

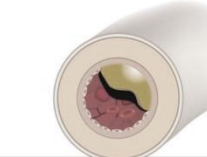
Massenindex (LVMI) quantifiziert werden. Die Methode ist jedoch untersucherabhängig. Sowohl ein hoher LVMI als auch ein progressiver Anstieg des LVMI sind Prädiktoren für den Herztod bei PatientInnen mit CKD. Zudem wird valvuläre Verkalkung in der TTE als echohelle Dichte an den Herzklappen erkannt. Die Herzklappenverkalkung ist auch ein signifikanter Prädiktor für Mortalität und kardiovaskulären Tod bei PatientInnen mit CKD. Zu den Einschränkungen der TTE in diesem Zusammenhang gehört die Tatsache, dass die Verkalkung der Herzklappen je nach Winkel der Ultraschallsonde und/oder bei schlechten Schallfenstern übersehen werden kann. Alternative bildgebende Verfahren sind bei der Quantifizierung des Grades der Verkalkung der Herzklappen besser geeignet. Eine eingeschränkte systolische Funktion ist mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden und sagt CV-Ereignisse bei PatientInnen mit CKD voraus. Mit Hilfe der TTE kann die eingeschränkte systolische Funktion des linken Herzens durch Messung verschiedener Parameter abgeschätzt werden wie beispielsweise der Auswurffraktion (EF) <45 % (89).

Herz MRT

Die Herz MRT gilt als "Goldstandard" für die Messung der ventrikulären Masse, der Geometrie und des Volumens. In der klinischen Praxis ist die Herz MRT nützlich für die Beurteilung von funktionsfähigem und fibrotischem Myokard, insbesondere nach einem Myokardinfarkt, und kann Aufschluss darüber geben, ob ein koronarer Eingriff sinnvoll sein könnte. Diese Methode ist empfindlicher als die TTE, wenn es darum geht, die Ursache einer kardialen Masse (Unterscheidung zwischen Thrombus und Tumor) und ihre Verbindung zu den umgebenden Strukturen zu bestimmen (89).

Herz CT (CCT)

Die CT erkennt und quantifiziert die Gefäßverkalkung, differenziert aber nicht zwischen intimaler und medialer Kalkablagerung (Abbildung 3). Die CAC wurde mit dieser Methode umfassend untersucht.

	Normal coronary artery	Chronic kidney disease–related CAD		Non–chronic kidney disease CAD
	 <p>Media: lamina externa; muscularis; lamina interna Adventitia</p>			
Intima / plaque	No calcification. No plaque. Contains normal endothelial cells.	Coronary artery without atherosclerotic plaque	Heavily calcified atherosclerotic plaque	Calcified atherosclerotic plaque
Media	No calcification. Smooth muscles organized.	Calcification present*	Calcification present	Typically no medial calcification
Effect on CAC score	No CAC on computed tomography.	Both intimal and medial calcification coexist in patients with CKD. This results in significantly higher CAC readings among patients with CKD, especially when atherosclerotic plaque is present, as compared to controls.		In patients without CKD, CAC score correlates with presence of atherosclerotic plaque as the plaque is uniquely calcified, in comparison to the normal, noncalcified vessel wall.

*Calcification represented in black.

Abbildung 3. Koronare Arterienverkalkung bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) und nicht-chronischer Nierenerkrankung

CAD, Koronare Herzkrankheit; CAC, Koronarverkalkung. modifiziert nach Mathew, Roy O. et al. Kidney International, 2017.

Der Agatston-Score quantifiziert die CAC, die durch einen unverstärkten Niedrigdosis-CT-Scan des Herzens erkannt wird. Der Agatston-Score ermöglicht eine frühe Risikostratifizierung für ein schwerwiegendes unerwünschtes kardiales Ereignis. Ein Screening auf KHK erfolgt mittels Koronararterien-Kalzium-(CAC)-Scoring. Der Zusammenhang zwischen Gefäßverkalkung und atherosklerotischer Erkrankung ist bekannt. Durch den radiologischen Nachweis von CAC in vivo mittels Durchleuchtung wurde ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein und dem Schweregrad von CAC und dem Risiko für CV-Ereignisse nachgewiesen. In einer Reihe von Studien wurden die folgenden Definitionen verwendet, um den CAC-Score und die koronare Plaquebelastung in Beziehung zu setzen (Tabelle 3).

Tabelle 3. Einteilung des Agatston-Scores nach Schweregrad

Agatston-Einheiten	Schweregrad der Erkrankung
0	Keine identifizierbare Erkrankung
1-99	Leichte Erkrankung
100-399	Mäßige Erkrankung
≥400	Schwere Erkrankung

Der CAC-Scan ist ein schnell aufgenommener, prospektiv elektrokardiogramm-getriggter, kontrastfreier CT-Scan des Herzens. Ursprünglich mit Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) validiert, wird das CAC-Scoring heute häufiger mit Multi-Detektor-CT-Scansystemen durchgeführt. CAC wird am häufigsten mit der Agatston-Methode quantifiziert. CAC-Scans sollten in

Übereinstimmung mit den aktuellen Richtlinien der Fachgesellschaften durchgeführt werden, die eine Aufnahme mit einer effektiven Strahlendosis von ca. 1 mSv vorsehen, eine Dosis, die mit der Screening-Mammographie (~0,8 mSv) vergleichbar ist (90). Es gibt zahlreiche Belege dafür, dass der CAC-Score einen prognostischen Wert bei asymptomatischen Personen hat, insbesondere bei Personen mit grenzwertigem und mittlerem Risiko (91-98). Obwohl das Fehlen von CAC die Wahrscheinlichkeit für koronare Plaque und signifikante Koronararterienstenosen signifikant reduziert, wird der CAC-Score nicht als eigenständiger Test bei PatientInnen mit Symptomen empfohlen, die auf eine myokardiale Ischämie hindeuten. Der Grund dafür ist die geringere Spezifität der CAC für die Vorhersage einer signifikanten KHK und die hohe Hintergrundprävalenz der CAC, die zusätzliche Tests erforderlich machen würde. Im Allgemeinen hat die CAC auch bei symptomatischen PatientInnen einen prognostischen Wert (99,100). Allerdings hat ein CAC-Score von 0 bei symptomatischen PatientInnen nicht den gleichen hohen negativen Vorhersagewert wie bei asymptomatischen PatientInnen. Das Vorhandensein und Ausmaß von CAC kann das Vorhandensein von Koronararterienstenosen vorhersagen, aber im Allgemeinen ist es ein besserer Marker für das Ausmaß der Koronararterien-Atherosklerose als für den Schweregrad der Stenose. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist die mittels CT nachgewiesene CAC hochsensitiv für das Vorhandensein einer ≥ 50 -prozentigen angiographischen Stenose, aber nur mäßig spezifisch, insbesondere bei Personen über 60 Jahren (101-106). In einer Übersichtsarbeit von 16 Studien betrug die Sensitivität und Spezifität der EBCT 91 bzw. 49 % (107). Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität für das Vorliegen einer ≥ 50 -prozentigen angiographischen Stenose variieren mit dem Ausmaß des CAC; mit stärker ausgeprägtem CAC sinkt die Sensitivität, die Spezifität steigt jedoch. Die mittels EBCT gemessene CAC ist kein genauer Marker für den Grad der Gefäßverengung bei KHK bei urämischen PatientInnen und sollte nicht als alleiniger Screening-Test für atherosklerotische Koronarerkrankungen verwendet werden (63). CAC ist häufig und schwerer bei PatientInnen mit CKD. Obwohl CAC bei PatientInnen mit CKD auch ohne okklusive Koronararteriosklerose auftreten kann, deuten Daten darauf hin, dass CAC bei PatientInnen mit CKD wie in der Allgemeinbevölkerung mit obstruktiver Atherosklerose assoziiert ist und daher mit einem schlechteren Ergebnis einhergehen kann (47).

Stress-Echokardiographie

Die Stressechokardiographie ist ein etabliertes Verfahren zur Untersuchung der Myokardfunktion und -ischämie, das sowohl diagnostische als auch prognostische Informationen liefert. Die PatientInnen können entweder pharmakologisch mit einer Dobutamin-Infusion oder physiologisch mit körperlicher Anstrengung belastet werden. Bei Vorliegen einer signifikanten KHK kann diese Technik regionale Wandbewegungsanomalien aufdecken, die auf eine Myokardischämie hinweisen (89). Die Dobutamin-Stressechokardiographie (DSE) hat eine Spezifität von 75 % und eine Sensitivität von 71 % für den Nachweis einer koronaren Obstruktion von ≥ 70 % in der Gruppe vor NTX (108). In einer Studie wurde berichtet, dass eine abnormale DSE unabhängig vom Schweregrad der Niereninsuffizienz ein Prädiktor für kardiale Ereignisse ist (109).

Koronarangiographie (CAG)

Obwohl die CAG seit langem als "Goldstandard" für den Nachweis einer KHK gilt, werden die Risiken eines invasiven Eingriffs bei einem PatientInnen, der ansonsten asymptomatisch ist, im Allgemeinen als größer angesehen als der mögliche Nutzen (110). Darüber hinaus ist der klinische Nutzen der Identifizierung hochgradig obstruktiver KHK-Läsionen für die Vorhersage des zukünftigen Risikos koronarer Ereignisse ungewiss, da die Angiographie nicht die morphologischen und zellulären Eigenschaften einer Läsion oder deren funktionelle Bedeutung beurteilt. Die CAG kann jedoch bei ausgewählten PatientInnen, die ein KHK-Screening benötigen, in Betracht gezogen werden, wenn andere Screening-Methoden (d. h. Stresstest und/oder CCT-Angiographie) zu nicht-diagnostischen Ergebnissen geführt haben.

Einzelphotonen-Emissions-CT (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Myokardperfusionbildgebung (MPI) mit Einzelphotonen-Emissions-CT (SPECT) ist eine allgemein verfügbare Untersuchung der Myokardperfusion. Sie kann nach einer Reihe von Belastungssituationen durchgeführt werden, z. B. nach körperlicher Anstrengung oder nach Verabreichung von vasodilatierenden Substanzen (Adenosin oder Dipyridamol) oder Dobutamin durchgeführt werden.

Die SPECT-Untersuchung zeigt Bereiche mit verminderter Perfusion auf, die durch eine KHK verursacht werden, indem sie die Verteilung von injizierten radioaktiven Tracern wie ^{99m}Tc-Technetium oder ²⁰¹Tl-Thallium in Ruhe und nach Belastung misst und vergleicht (89). In einer Studie mit PatientInnen vor Transplantation, die sich einer CAG und einer MPI mit Dipyridamol-Technetium-SPECT unterzogen, deutete ein abnormer MPI-Scan auf eine schlechte Prognose bezüglich CV-Ereignisse hin (111). Sensitivität und Spezifität der MPI sind in den verschiedenen Studien unterschiedlich und liegen bei 29-92 % bzw. 67-89 % (112). Die geringe Sensitivität der MPI lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass Anomalien aufgrund einer kompensierten Ischämie nicht erkannt werden können; die MPI kann nur Unterschiede im Fluss zwischen verschiedenen Regionen feststellen. Darüber hinaus können PatientInnen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz aufgrund hoher Ruhe-Adenosinspiegel eine beeinträchtigte Vasodilatationsreaktion aufweisen. Die vasodilatatorische Reaktion wird auch durch Diabetes mellitus und LVH abgeschwächt, die beide bei CKD-PatientInnen weit verbreitet sind. Die kardiale PET ist das "Goldstandard"-Untersuchungsinstrument für den nichtinvasiven quantitativen Nachweis des myokardialen Blutflusses und der koronaren Blutflussreserve. Zu den Vorteilen der kardialen PET gegenüber der SPECT gehören die absolute Quantifizierung des myokardialen Blutflusses, der Einsatz von weniger Strahlung und eine bessere räumliche Auflösung. Die Technik ist jedoch nicht überall verfügbar, kostenintensiv, erfordert eine längere Vorbereitung des/der Patienten/in und ist umständlich in der Durchführung. Daher wird sie nicht routinemäßig zum KHK-Screening bei PatientInnen mit CKD eingesetzt (89).

Stress-Herz MRT

Die Stress-Herz MRT ist nützlich für den Nachweis von Koronararterienstenosen $\geq 70\%$, mit einer berichteten Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 90% in einer Kohorte von potenziellen NTX-EmpfängerInnen (113). Der Vorteil der Herz MRT für Stresstests besteht darin, dass sie eine hohe räumliche Auflösung hat und bei der Untersuchung der Myokardischämie sowohl die Perfusion als auch regionale Wandveränderungen beurteilen kann. Der Einsatz der MRT wird durch hohe Kosten und begrenzte Verfügbarkeit eingeschränkt, und sie ist bei PatientInnen mit ferromagnetischen Implantaten oder Geräten und bei

PatientInnen mit Klaustrophobie kontraindiziert. Bei PatientInnen mit einer geschätzten GFR <30 ml/min/1,73 m² ist die Verwendung von Gadolinium mit einem erhöhten Risiko einer nephrogenen systemischen Fibrose verbunden (114). Dadurch ist diese Technik für NierenpatientInnen mit fortgeschrittener Erkrankung nicht geeignet (89).

CT-Angiographie (CTA)

Die CTA hat eine gute Sensitivität (94-99 %) und Spezifität (88-95 %) für den Nachweis von Koronararterienstenosen, wenn sie bei PatientInnen ohne CKD eingesetzt wird (115). Die Daten zur Durchführbarkeit bei PatientInnen mit CKD sind begrenzt. Es wird ein jodhaltiges Kontrastmittel benötigt, das die Restnierenfunktion durch eine kontrastmittel-induzierte Nephropathie beeinträchtigen kann, obwohl diese Komplikation für DialysepatientInnen weniger relevant ist. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass diffuse Kalkablagerungen bei CKD-PatientInnen die Interpretation der CTA erschweren. Bei DialysepatientInnen kann die Verkalkung in der Intima auftreten, wo sie zur Verengung der Lumen beiträgt, oder in der Media, wo sie mit der Gefäßsteifigkeit zusammenhängt (116). Die CTA ist wahrscheinlich nicht in der Lage, den Unterschied zwischen diesen beiden Arten von Verkalkung zu erkennen. Trotz dieses Nachteils wurde in kleinen Pilotstudien berichtet, dass die CTA bei DialysepatientInnen in über 90 % der untersuchten Segmente eine KHK (≥ 50 % Koronararterienstenose) nachweisen kann (117). Da diese Ergebnisse nicht mit den Ergebnissen der CAG verglichen wurden, kann ihre Genauigkeit nicht bestätigt werden (89).

Kombinierte Ansätze

In der klinischen Praxis werden funktionelle und anatomische Bildgebungstechniken für das KHK-Screening kombiniert. So kann PET beispielsweise obstruktive Stenosen aufdecken, ist aber unempfindlich gegenüber geringeren Graden der Atherosklerose (118). Daher kann die Verwendung von EBCT in Kombination mit PET auch Verkalkungen der Koronararterien aufdecken und hilft, die Krankheit weiter zu lokalisieren oder eine funktionelle Ischämie zu erkennen. Ebenso haben nicht alle mit der CTA entdeckten Koronarstenosen einen nachteiligen hämodynamischen Effekt; daher kann eine hybride Untersuchung mit PET die funktionellen Auswirkungen einer Stenose hervorheben

(118). Eine Studie aus dem Jahr 2010 berichtete, dass eine hybride PET-CT-Untersuchung die Genauigkeit bei der Entdeckung hämodynamisch wichtiger epikardialer Stenosen auf 98 % verbesserte, verglichen mit 92 % bei PET allein (119). Obwohl diese Hybridtechniken in der Allgemeinbevölkerung potenziell nützlich sind, wurde bisher keine davon bei PatientInnen mit CKD validiert. Mit fortschreitender Niereninsuffizienz kommt es häufig zu einer allgemeinen Koronarkalkbildung, sodass die Bestimmung eines CAC-Scores nicht zur Lokalisierung von stenotischen Koronarläsionen geeignet ist. Die Verwendung von Kontrastmitteln bei der CTA kann die Restnierenfunktion verschlechtern oder die Flüssigkeitsbelastung von PatientInnen mit CKD erhöhen. Die Zweckmäßigkeit dieser Hybridtechniken muss möglicherweise auf Basis des einzelnen PatientInnen beurteilt werden. Das KHK-Screening in der PatientInnengruppe vor einer NTX bleibt umstritten. Ein Ansatz besteht darin, nur HochrisikopatientInnen zu untersuchen. Die Zahl der Risikofaktoren, die zu einem Screening führen sollten, ist nicht festgelegt; jedoch wird ein Screening im Allgemeinen immer bei PatientInnen mit Diabetes mellitus, KHK in der Anamnese, Dialysedauer >1 Jahr, Alter >60 Jahre, LVH oder traditionellen CV-Risikofaktoren wie Rauchen und arterieller Hypertonie durchgeführt (112). Ein Belastungs-Elektrokardiogramm (EKG) kann als Erstuntersuchung in Betracht gezogen werden, es sei denn, der/die Patient/in ist nicht in der Lage Sport zu treiben oder das Ruhe-EKG weist Anomalien auf. In solchen Fällen könnten KlinikerInnen eine funktionelle Herzbildgebung auf Ischämie in Betracht ziehen (je nach Verfügbarkeit mit DSE, SPECT, PET oder Stress-Herz MRT). Bei PatientInnen mit einer positiven nuklearmedizinischen Untersuchung könnte dann eine weitere Untersuchung mit CAG im Hinblick auf eine koronare Revaskularisierung durchgeführt werden (89,120). Wirksame Diagnoseinstrumente sind Schlüsselemente bei der Behandlung von CV-Erkrankungen. Die kardiale Bildgebung kann das Risiko stratifizieren, prognostische Informationen liefern, die Therapieauswahl beeinflussen und die Überwachung des klinischen Verlaufs ermöglichen. Die verfügbaren bildgebenden Verfahren ermöglichen die Beurteilung der kardialen Auswirkungen von Therapien wie Dialyse, NTX und Flüssigkeitsmanagement. Mit einem besseren Verständnis der einzelnen Modalitäten kann es möglich sein, je nach klinischer Fragestellung, verschiedene Instrumente für eine logische und

gründliche Beurteilung des kardialen Status eines/einer jeden Nierenpatient/in zu kombinieren (89).

1.3 NTX und CV-Risiko

Die NTX ist die Behandlung der Wahl für PatientInnen mit Nierenerkrankungen im Endstadium (121). Mit einer erfolgreichen NTX wird die Lebensqualität verbessert und das Sterberisiko für die meisten PatientInnen im Vergleich zur Erhaltungsdialyse verringert (122-124). Jedoch müssen die Betroffenen nach der Transplantation sorgfältig nachbehandelt werden, da sie komplexe immunsuppressive Therapien erhalten, die sie anfälliger für Infektionen, bösartige Erkrankungen und CV-Erkrankungen machen. Daneben haben die EmpfängerInnen oft mehrere Komorbiditäten aufgrund oder als Ursache ihrer zugrunde liegenden Nierenerkrankung im Endstadium. NTX-EmpfängerInnen haben aufgrund ihrer eingeschränkten Nierenfunktion und/oder prädisponierenden Erkrankungen wie Diabetes mellitus ein hohes Risiko für CV-Komplikationen.

1.3.1 Risikofaktoren für CV-Erkrankungen nach NTX

CV-Erkrankungen sind die Hauptursache für Tod und Transplantatverlust bei diabetischen NTX-EmpfängerInnen (125-129). Deshalb ist es von wesentlicher Bedeutung, das Ausmaß und den Schweregrad der KHK vor der Transplantation zu beurteilen. Potenziell modifizierbare Risikofaktoren für CV-Erkrankungen sind arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Adipositas. Einige Risikofaktoren werden durch immunsuppressive Medikamente verursacht oder verstärkt. Nahezu ein Drittel dieser Todesfälle ist auf einen akuten Myokardinfarkt zurückzuführen, wobei PatientInnen mit Diabetes mellitus die schlechteste Überlebensrate nach einem Myokardinfarkt aufweisen (130,131). Transplantierte haben ein geringeres Risiko für tödliche und nicht-tödliche CV-Ereignisse im Vergleich zu Personen auf der Warteliste für die Dialyse (131-134), allerdings ein deutlich höheres Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (135). CV-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache nach einer Transplantation und machen insgesamt 30 % der Transplantatverluste durch Tod aus, wobei die höchsten Raten früh nach der Transplantation auftreten (136). Die hohe Rate an kardiovaskulären Todesfällen in

der Transplantationspopulation ist zum Teil auf die große Anzahl von DiabetikerInnen in der Population mit ESKD zurückzuführen, die im Vergleich zu nicht-diabetischen TransplantatempfängerInnen ein deutlich erhöhtes CV-Risiko haben. Dennoch ist das CV-Risiko bei TransplantatempfängerInnen, die keine diabetesbedingte ESKD haben, immer noch höher als in der Allgemeinbevölkerung (136). Das höhere CV-Risiko ist zum einen auf eine Verstärkung der in der Allgemeinbevölkerung vorhandenen traditionellen Risikofaktoren durch Immunsuppressiva zurückzuführen. Andererseits auf nicht-traditionelle Risikofaktoren, die mit den Immunsuppressiva oder der CKD zusammenhängen.

Traditionelle Risikofaktoren

Folgende traditionelle Risikofaktoren waren unabhängig voneinander mit ASCVD nach der Transplantation assoziiert: Ansteigendes PatientInnenalter, Diabetes mellitus, Männliches Geschlecht, Zigarettenrauchen, Arterielle Hypertonie, Erhöhtes Serumcholesterin (137).

Nicht-traditionelle Risikofaktoren

Zu den nicht-traditionellen Risikofaktoren, die in verschiedenen Studien mit einem erhöhten CV-Risiko assoziiert wurden, gehören eine reduzierte Nierenfunktion nach der Transplantation, die Dialysezeit vor der Transplantation, Abstoßung, Hyperhomocysteinämie, erhöhte Lipoprotein(a)-Werte, erhöhte C-reaktive Protein- und Interleukin-6-Werte, reduzierte Homoarginin-Werte, Proteinurie und ein geringes Maß an körperlicher Aktivität (138-146). Obwohl kein direkter Zusammenhang mit CV-Erkrankungen besteht, ist das Vorhandensein von Gefäßverkalkungen, die vor der Transplantation röntgenologisch nachgewiesen wurden, was häufig der Fall ist, ebenfalls mit einer erhöhten kardiovaskulären und Gesamtmortalität nach der Transplantation verbunden (147,148).

Myokardinfarkt

Mehrere Studien haben die Inzidenz und die Risikofaktoren für einen Myokardinfarkt bei NTX-EmpfängerInnen beschrieben. Die Hauptrisikofaktoren waren erhöhtes Alter, EmpfängerInnen von Nieren älterer und verstorbener SpenderInnen, verzögerte Allotransplantatfunktion und das Vorhandensein von

Komorbiditäten vor der Transplantation, einschließlich Diabetes mellitus, Angina pectoris, pAVK und Myokardinfarkt (131). Die Diagnose von Posttransplantationsdiabetes und die Entwicklung eines Alлотransplantatversagens waren ebenfalls signifikant mit der Entwicklung eines Myokardinfarkts assoziiert. In einer ähnlichen Studie wurde ein deutlich erhöhtes Risiko für einen akuten Myokardinfarkt früh nach der Transplantation, weniger als drei Monate nach der Operation, beobachtet (149). Im Vergleich zu PatientInnen auf der Warteliste unterschied sich das Risiko auch nach EmpfängerInnen einer Niere eines/er verstorbenen Spenders/in (relatives Risiko [RR] 3,57, 95% CI 3,21-3,96) und einer Niere eines/einer Lebendspenders/in (RR 2,81, 95% CI 2,31-3,42). Unabhängige Risikofaktoren für einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt waren in einer retrospektiven multivariaten Analyse eine vorbestehende KHK (Hazard Ratio [HR] 3,69), der Gesamtcholesterinspiegel (HR 1,55 pro 50 mg/dL) und eine vorherige akute Abstoßung (HR 2,36) (150). Alter, Diabetes mellitus, ST-T-Veränderungen und erhöhte Serumkreatininwerte waren unabhängige Risikofaktoren für den Herztod. CV-Erkrankungen umfassen sowohl die ischämische KHK als auch die Kardiomyopathie. PatientInnen mit ESKD, einschließlich TransplantatempfängerInnen, haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein höheres Risiko für beides (135).

Herzversagen (HF, heart failure)

HF ist nach Infektionen die zweithäufigste Ursache für Krankenhausaufenthalte nach NTX (125). Zu den unabhängigen Risikofaktoren für neu auftretende HF nach Transplantation gehören Alter, Diabetes mellitus, Anämie und arterieller Hypertonus (133,145). Studien haben Adipositas, SpenderInnenfaktoren, die eine suboptimale Transplantatfunktion vorhersagen können, und Transplantatverlust als Risikofaktoren für HF identifiziert (133,151). Adipositas und Rauchen sind mit einem erhöhten HF-Risiko assoziiert (133,152). Der Body-Mass-Index (BMI) war unabhängig mit HF assoziiert (133,153,154). Ein Teil des Adipositas-bedingten CV-Risikos wird möglicherweise durch Auswirkungen auf die metabolische Gesundheit einschließlich Diabetes mellitus vermittelt (155). HF ist mit einer erhöhten Mortalität nach einer Transplantation assoziiert (133,156).

Pulmonale Hypertonie

Rechtsseitige HF und pulmonale Hypertonie zum Zeitpunkt der Transplantation wurden sowohl mit einer verzögerten Transplantatfunktion als auch mit Mortalität in Verbindung gebracht (157,158). Die Dialysezeit war das stärkste Korrelat für einen erhöhten rechtsventrikulären systolischen Druck. Die pulmonale Hypertonie bei TransplantationskandidatInnen und -empfängerInnen ist in der Regel ein sekundärer und kein idiopathischer Prozess, der durch eine linksseitige HF, ein hohes Herzzeitvolumen aus einer arteriovenösen Fistel, hypoxische Lungenerkrankungen und metabolische Störungen in Zusammenhang mit Nierenerkrankungen verursacht wird.

CV-Erkrankungen vor Transplantation

CV-Erkrankungen vor Transplantation sind weiterhin der wichtigste Prädiktor für CV-Ereignisse nach der Transplantation (137,159,160).

Dyslipidämie

Trotz der Fortschritte bei der kurzfristigen Überlebensrate von Allotransplantaten aufgrund von Verbesserungen bei den immunsuppressiven Therapien bleibt die Dyslipidämie ein bedeutendes Problem in der Transplantationspopulation. Glukokortikoide, Cyclosporin, Sirolimus und, in geringerem Maße, Tacrolimus erhöhen die Serumtriglycerid- und Cholesterinkonzentrationen (161-163).

Arterielle Hypertonie

Arterieller Hypertonus ist ein bekannter Risikofaktor für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei TransplantatempfängerInnen. Die Assoziation von hohen systolischen Blutdruckwerten mit CV-Erkrankungen bei TransplantatempfängerInnen wurde in Post-hoc-Analysen von zwei randomisierten Studien gezeigt (164,165).

Diabetes mellitus

Sowohl der prätransplantäre als auch der posttransplantäre Diabetes mellitus sind mit dem Risiko für CV-Komplikationen nach der Transplantation wie Myokardinfarkt und HF verbunden (131,133).

Verminderte Transplantatfunktion

Wie bei nicht-transplantierten PatientInnen beobachtet, ist die verminderte Nierenfunktion auch bei nierentransplantierten PatientInnen ein signifikanter Risikofaktor für ungünstige CV-Ergebnisse (144,154,166).

Adipositas

Adipositas erhöht das Risiko für CV-Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung. Bei NTX-EmpfängerInnen scheint das Vorhandensein von Adipositas, insbesondere in Verbindung mit dem metabolischen Syndrom, ebenfalls mit einer erhöhten Anzahl von unerwünschten CV-Ereignissen verbunden zu sein (167). Ein hoher BMI wurde auch mit einem erhöhten Risiko für einen Herztod nach einer NTX in Verbindung gebracht (168).

Rauchen

In der allgemeinen und der Transplantationspopulation erhöht Rauchen das Risiko für CV-Erkrankungen (169,170). Bei TransplantatempfängerInnen ist Rauchen unabhängig mit dem Risiko des Todes bei Transplantatfunktion (169), der Gesamtmortalität (171) und Ereignissen wie HF (133), zerebrovaskulärer Ischämie (132) und neu auftretenden CV-Erkrankungen nach Transplantation assoziiert (171).

Albuminurie

Wie in der Allgemeinbevölkerung scheint Albuminurie bei nierentransplantierten PatientInnen ein Risikofaktor für CV-Erkrankungen zu sein (172,173). Weitere nicht-traditionelle Risikofaktoren bei NTX-EmpfängerInnen sind die Posttransplantationsanämie, die Hyperhomocysteinämie, ein Homoargininmangel, eine Hyperphosphatämie und die Dialysedauer.

Reduktion des CV-Risikos

Die Reduktion des CV-Risikos erfordert eine genaue Risikobewertung bei TransplantationskandidatInnen und geeignete pharmakologische und nicht-pharmakologische Interventionen. Eine Reduzierung des CV-Risikos kann durch geeignete medizinische Therapien erreicht werden.

1.4 Risikostratifizierung vor NTX

PatientInnen mit ESKD haben oft erhebliche Komorbiditäten. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass potenzielle NTX-EmpfängerInnen sorgfältig untersucht werden, um koexistierende Erkrankungen zu erkennen und zu behandeln, die das perioperative Risiko und das Überleben nach der Transplantation sowie die Transplantationskandidatur positiv beeinflussen können. Herausgegebene Richtlinien sind hilfreich und erfordern die Kenntnis spezifischer Populations- und individueller PatientInnencharakteristika, die Hinweise auf die Vortestwahrscheinlichkeit für eine signifikante Erkrankung geben könnten (174).

CV-Erkrankungen

PatientInnen mit bekannter Herzerkrankung oder mit hohem Risiko für eine Herzerkrankung kommen für eine Transplantation in Frage, müssen aber sorgfältig untersucht werden. CV-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache nach einer NTX (175,176) und stellen auch eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei PatientInnen auf der Warteliste dar (131,149,159,177).

KHK

Alle PatientInnen mit CKD haben ein höheres CV-Risiko im Vergleich zu Personen ohne CKD. Es ist jedoch nicht eindeutig, ob ein Screening asymptomatischer PatientInnen vor einer Transplantation einen Nutzen bringt (178) oder welche Methode des Screenings optimal ist (178). Einige wenige Studien haben untersucht, ob eine Risikostratifizierungsstrategie für Herzerkrankungen bei TransplantationskandidatInnen effektiv ist (179,180). Zu den klinischen Risikofaktoren gehörten Alter >60 Jahre, Diabetes mellitus, aktives Rauchen, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, LVH, CV-Erkrankungen und eine Dialysebehandlung von >1 Jahr (181). Kardiale Bildgebung kann das Risiko stratifizieren, prognostische Informationen liefern und die Wahl der Therapie beeinflussen (182). Eine CAG, die bei allen PatientInnen durchgeführt wurde, ergab bei 22 % eine obstruktive KHK. Sowohl die klinische Risikofaktorenbewertung (mit einem Cut-off von ≥ 3 Risikofaktoren) als auch die CAC-Scores (mit einem Cut-off von ≥ 400) hatten einen schlechten positiven prädiktiven Wert (29 bzw. 44 %), aber einen hohen negativen prädiktiven Wert (90

bzw. 89 %) für die Identifizierung von PatientInnen mit KHK. Somit war der CAC-Score der Risikofaktorenbewertung nicht überlegen, um NTX-KandidatInnen mit niedrigem Risiko zu identifizieren, die nicht mit invasiven Tests auf KHK untersucht werden müssen. Eine der größten retrospektiven Studien berichtete über die Ergebnisse von 514 konsekutiven KandidatInnen für eine NTX nach verstorbenen SpenderInnen, die sich einer Untersuchung auf eine mögliche KHK unterzogen (179). Die PatientInnen wurden zunächst anhand klinischer Merkmale in Niedrig- und Hochrisikogruppen eingeteilt, wobei ein erhöhtes Risiko mit Diabetes mellitus, einer Anamnese und/oder Symptomen einer Herzerkrankung und/oder multiplen Risikofaktoren für eine Herzerkrankung (Alter ≥ 45 Jahre, Zigarettenrauchen, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und einer Anamnese von zAVK oder pAVK) assoziiert war. Knapp 44 % (n=224) wurden als risikoarm eingestuft und unterzogen sich keiner Untersuchung. Die verbleibende Hochrisikogruppe (56 %) unterzog sich einem nicht-invasiven Stresstest und wurde von einem/einer Kardiologen/in untersucht. Diejenigen mit einem positiven Test wurden einer CAG und möglicherweise einer Intervention unterzogen. Mit dieser Strategie konnten unnötige Screening-Untersuchungen bei über 40 % der PatientInnen effektiv vermieden werden, einer Gruppe, in der das Risiko für unerwünschte Ereignisse gering war. Allerdings war die KHK in dieser Gruppe nicht gänzlich nicht vorhanden, da fast 10 % zu einem späteren Zeitpunkt einen Eingriff benötigten.

1.4.1 Evaluation zur NTX in Österreich

Im Jahr 2007 haben sich die österreichischen Transplantationszentren auf einen Konsensus zu Vorbereitungsuntersuchungen vor NTX geeinigt, wobei Empfehlungen zur CV-Abklärung im Rahmen der EmpfängerInnenvoruntersuchung definiert wurden (183). Zur CV-Abklärung gehören die kardiovaskuläre Anamnese, der klinisch-physikalische Status, das EKG, die Echokardiographie und das Thorax-Röntgen. Nicht-invasive Tests sind zur Abklärung einer KHK wegen niedriger Spezifität und Sensitivität nicht besonders aussagekräftig. Die CAG zeige bisher die beste Prognosefähigkeit für kardiale Ereignisse bei Nierentransplantierten. Die ExpertInnengruppe habe sich darauf geeinigt, dass bei CV-HochrisikopatientInnen zusätzliche Diagnostik

durchgeführt werden soll. Zu dieser Gruppe gehören PatientInnen mit bekanntem Diabetes mellitus oder einer KHK oder aber solche mit mehr als einem der folgenden Risikofaktoren: Alter >45 Jahre, Nikotinabusus, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und bekannte zAVK oder pAVK. Bei diesen PatientInnen kann auf eine CAG verzichtet werden, wenn bei einem CCT mittels EBCT keine Kalkablagerungen in den Koronargefäßen gefunden wurde (Kalk-Score <100) (Abbildung 4).

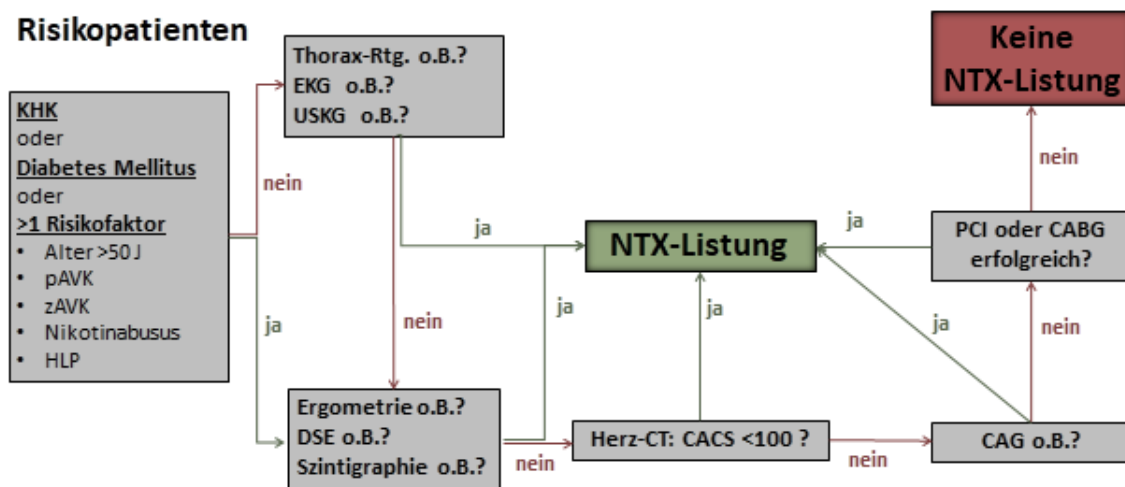


Abbildung 4. CV-Evaluation vor NTX-Listung

KHK, Koronare Herzkrankheit; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; zAVK, zerebrale arterielle Verschlusskrankheit; HLP, Hyperlipidämie; o.B., ohne Befund; EKG, Elektrokardiogramm; USKG, Ultraschallkardiogramm; DSE, Dobutamin-Stressechokardiographie; NTX, Nierentransplantation; CT, Computertomographie; CACS, Koronarverkalkung; CAG, Koronarangiographie; PCI, perkutane koronare Intervention; CABG, Koronararterien-Bypass.

In einer früheren Auswertung wurde die Auswirkung dieses Konsensus von 551 Nierentransplantierten in unserem Zentrum evaluiert. Daten von kurzfristigem (2 Jahre) CV-Outcome nach NTX wurden ebenso erhoben. Dabei zeigte sich, dass die CV-Risikostratifizierung nach der Umsetzung des Konsensus strenger und invasiver geworden ist; dies jedoch nicht mit einer Verbesserung der CV-Ergebnisse verbunden war (184). Auch Studien in der Allgemeinbevölkerung und bei HochrisikopatientInnen, haben keinen Nachweis erbracht, dass das Screening schwerwiegende unerwünschte CV-Ereignisse verhindert oder die Mortalität verbessert (178). Zudem gibt es keine Evidenz, dass Interventionen, die das Fortschreiten der Gefäßverkalkung verlangsamen, das Risiko für klinisch relevante Endpunkte verbessern.

1.5 Ziel der Diplomarbeit

Derzeit gibt es keinen Konsens über die optimale Art der kardialen Intensivdiagnostik bei KandidatInnen für eine NTX. Daher wird die Bedeutung von CCT und CAG bei der CV-Risikostratifizierung vor NTX untersucht. Ziel dieser Arbeit ist es, die oben genannten kardialen Bildgebungsverfahren unter Berücksichtigung von Indikationen, Ergebnissen und Komplikationen genau zu evaluieren. In dieser Gruppe von PatientInnen wurden insgesamt 135 CCTs und 260 CAGs durchgeführt. Wenn bei einem/einer Patienten/Patientin sowohl eine CCT als auch eine CAG vorliegt, wird eine Korrelationsanalyse der Untersuchungsergebnisse durchgeführt. Diese Arbeit wird wichtige Erkenntnisse über die Effizienz des Ansatzes für das CV-Screening liefern und dazu dienen, das CV-Risikomanagement vor einer NTX weiter zu optimieren.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Erhebung der klinischen Daten von 551 PatientInnen, die zwischen 2003 und 2015 am Grazer Transplantationszentrum erfolgreich nierentransplantiert wurden. Erhoben wurden zum einen Daten zum CV-Risikoprofil und zum anderen zu den durchgeführten Evaluierungsuntersuchungen. Vor der Datenerhebung wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingeholt (EK-Nummer: 29-111 ex 16/17).

2.2 Studienpopulation

Für die Auswahl der PatientInnen überprüften wir zunächst alle PatientInnen, die sich zwischen 2003 und 2015 einer NTX am Transplantationszentrum Graz unterzogen (n=676). Männer und Frauen mit einem Alter >18 Jahre, bei denen im genannten Zeitraum eine NTX durchgeführt wurde, wurden in unsere Studie aufgenommen. Ausschlusskriterien waren ein Alter von <18 Jahren, kombinierte Organtransplantationen wie Pankreas-, Herz- oder Lebertransplantationen und unzureichende klinische Daten. Dies führte zu einer Auswahl von 551 NTX, die in die Studie eingeschlossen wurden (Abbildung 5, S. 24). Die PatientInnen wurden daraufhin abhängig von den durchgeführten diagnostischen Tests in Bezug auf CCT und CAG aufgelistet. Für die weitere Analyse wurden vier Kohorten gebildet: 207 Personen ohne CCT und ohne CAG, 84 Personen nur mit CCT, 209 Personen nur mit CAG und 51 Personen mit CCT und mit CAG (Abbildung 5, S. 24).

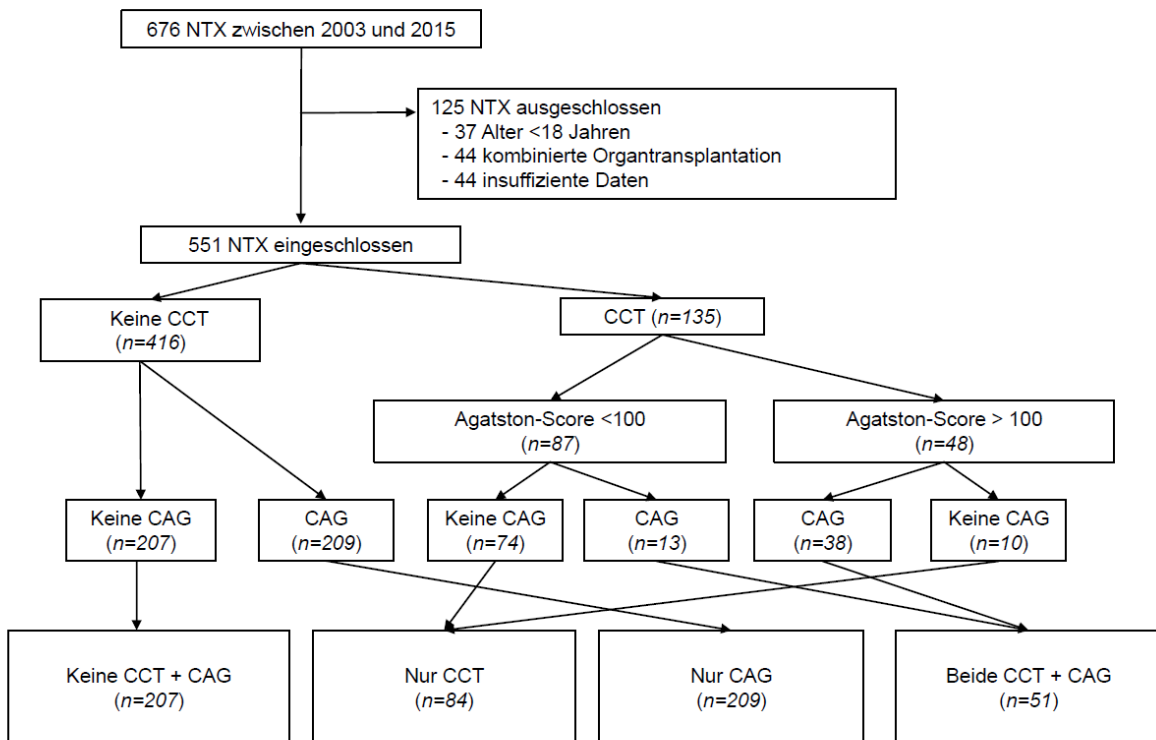


Abbildung 5. Auswahl der Studienpopulation

NTX, Nierentransplantation; CCT, Herz CT; CAG, Koronarangiographie.

2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte aus PatientInnenakten sowie aus dem elektronischen Krankheitsdokumentationssystem (MEDOCS) der Transplantationsambulanz der Klinischen Abteilung für Nephrologie. Baseline-Charakteristika bzw. Komorbiditäten des PatientInnenkollektivs (n=551) wurden bereits erhoben (184). Für die genaue Evaluierung aller durchgeführten CCTs (n=135) und CAGs (n=258) fanden Untersuchungsmerkmale wie Indikationen, Befunde und Komplikationen Berücksichtigung.

2.4 Klinische Daten

Einbezogen wurden folgende demografische und kardiovaskuläre Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Dialyseart und -dauer, BMI, vorherige NTX, Lebendnierenspende, Diabetes mellitus, Lipidstatus, Arterielle Hypertonie, Raucherstatus, Myokardinfarkt, Einnahme von Aspirin, Renin-Angiotensin-

Aldosteron-System(RAAS)-Inhibitoren und Lipidsenkern, KHK/ACS sowie zAVK oder pAVK in der Anamnese.

2.5 CCT

Ausgewertet wurden CCT-Befunde, die bei der Untersuchung vor NTX erhoben wurden. Folgende Daten wurden erfasst: Ort der Untersuchung (Landeskrankenhaus (LKH) Graz, Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m. b. H. (KAGes)-Spital oder Extern), Verwendung von Kontrastmittel, Agatston-Score, Vorhandensein einer obstruktiven Stenose und einer >50-prozentigen Stenose, Vorliegen einer 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung sowie einer Hauptstammeteiligung. Ein Agatston-Score >100 gilt nach der Definition des Österreichischen Konsensus als pathologisch.

2.6 CAG

Alle CAGs im Zusammenhang mit der Auswertung für die NTX-Warteliste sind analysiert worden. Darüber hinaus wurde untersucht, ob CAGs mit Interventionen wie PCI und Stentimplantationen stattfanden. Im Rahmen der Studie wurden die zusammengefassten CAG-Befunde der jeweiligen UntersucherInnen überprüft und nachfolgende Kennwerte gesammelt: Ort der Untersuchung (LKH Graz, KAGes oder Externe Institution), Indikation (NTX-Vorbereitung, kardiale Symptome/Symptomatik, Vitium), Schweregrad der Indikation (Notfall oder Elektiv), Vorliegen einer koronaren 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung, Hauptstammeteiligung, Einschätzung des Stenosegrades, Interventionen wie CABG oder perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit oder ohne Stent-Implantation, inklusive Auswertung der Art des Stents [medikamentenfreisetzender Stent (DES) oder Bare Metal Stent (BMS)], erforderliche Thrombozytenaggregationshemmer (Aspirin, Clopidogrel usw.) und Komplikationen (Arrhythmie, Herzstillstand/Herz-Lungen-Wiederbelebung, Perforation/Dissektion, Blutung/Aneurysma, Herzinsuffizienz). Stenosen mit ≥ 50 -prozentiger Lumeneinengung gelten als signifikant.

2.7 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden mit Microsoft Excel 2010 (Microsoft Inc.) verwaltet. Es folgten Signifikanztests zum Vergleich der vier Kohorten, eine deskriptive statistische Auswertung der erhobenen Daten sowie eine Korrelationsanalyse zwischen Agatston-Score und Stenosegrad bei PatientInnen mit beiden Untersuchungen. Hierbei fand der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (Spearman- ρ) Anwendung. Daten werden als Median und Interquartil-Range angegeben. Kontinuierliche Variablen werden mit dem t-Test, nicht normal verteilte Variablen mit dem Wilcoxon/Mann-Whitney-U-Test und kategoriale Variablen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests miteinander verglichen. Für die multivariate Varianzanalyse wurde der Kruskal-Wallis-Test mit Post-hoc-Analysen sowie Chi-Quadrat-Tests angewendet. Ein p-Wert kleiner als 0.05 wird als statistisch signifikant angesehen. Beim Vergleich von mehr als zwei Stichproben kamen Post-hoc-Tests mit korrigierten Residuen und Bonferroni-Korrektur zum Einsatz. Die korrigierte Referenz ist ein Signifikanzniveau von $p=0.00625$. Die Daten werden mit SPSS 25.0 (IBM Inc. Chicago, Illinois) bzw. mit GraphPad PRISM (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) analysiert. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der nicht-invasiven CCT- und CAG-Untersuchung wurden berechnet.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 PatientInnencharakteristika

Vier Studiengruppen wurden miteinander verglichen: 207 Personen ohne CCT und ohne CAG (Gruppe I), 84 Personen nur mit CCT (Gruppe II), 209 Personen nur mit CAG (Gruppe III) und 51 Personen mit CCT und mit CAG (Gruppe IV). In Tabelle 4 sind Baseline-Charakteristika und Komorbiditäten der vier Kohorten aufgeführt. Dazu gehören Alter und Geschlecht für die demographischen Daten. Bei den klinischen Daten wurden der BMI, Nikotinabusus, Dialysezeit und -art, Lebendniere Spenden und frühere NTX miteinbezogen. Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, KHK-/ACS-Anamnese, pAVK, zAVK, Dyslipidämie wurden berücksichtigt sowie die Einnahme von Aspirin, RAAS-Inhibitoren [ACE-Hemmer (ACEi) und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)] und Lipidsenkern ermittelt. Dabei zeigt sich, dass für fast alle Merkmale statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen. Lediglich bei den Merkmalen „arterielle Hypertonie“ und „RAAS-Inhibitoren“ weisen die Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 4. Baseline-Charakteristika und Komorbiditäten

Baseline-Charakteristika	Kein CCT + CAG (n=207)	Nur CCT (n=84)	Nur CAG (n=209)	Beide CCT + CAG (n=51)	P-Wert
Alter, Median (IQR), Jahre	45 (35-54)	44 (35.3-53.8)	59 (52-66)	54 (47-64)	<0.001
Dialysezeit, Median (IQR), Monate	40 (22-67.5)	37 (13-62.8)	37.5 (23.3-61.8)	89 (42-230)	<0.001
BMI, Median (IQR), kg/m ²	23.4 (21-26.1)	24.6 (22-27.8)	25.8 (23.7-28.7)	25.1 (23.1-28.1)	<0.001
Männliches Geschlecht, n (%)	126 (60.6)	50 (59.5)	155 (74.5)	39 (76.5)	0.004
Hämodialyse, n (%)	156 (75)	56 (66.7)	180 (86.5)	43 (84.3)	<0.001
Peritonealdialyse, n (%)	39 (18.8)	14 (16.7)	25 (12)	8 (15.7)	<0.001
Präemptive NTX, n (%)	13 (6.3)	14 (16.7)	3 (1.4)	0	<0.001
Lebendnierenspende, n (%)	24 (11.5)	23 (27.4)	4 (1.9)	1 (2)	<0.001
Frühere NTX, n (%)	49 (23.6)	19 (22.6)	32 (15.4)	22 (43.1)	<0.001
DM, n (%)	12 (5.8)	3 (3.6)	50 (24)	10 (19.6)	<0.001
Art. Hypertonie, n (%)	199 (95.7)	77 (91.7)	198 (95.2)	50 (98)	0.360
KHK-/ACS-Anamnese, n (%)	7 (3.4)	1 (1.2)	39 (18.8)	4 (7.8)	<0.001
pAVK, n (%)	10 (4.8)	2 (2.4)	51 (24.5)	8 (15.7)	<0.001
zAVK, n (%)	18 (8.7)	6 (7.1)	40 (19.2)	12 (23.5)	0.001
Dyslipidämie, n (%)	95 (45.7)	30 (35.7)	136 (65.4)	29 (56.9)	<0.001
Nikotinabusus, n (%)	81 (38.9)	32 (38.1)	107 (51.4)	24 (47.1)	0.048
Aspirin, n (%)	38 (18.3)	15 (17.9)	120 (57.7)	31 (60.8)	<0.001
RAAS-Inhibitoren, n (%)	130 (62.5)	51 (60.7)	138 (66.3)	34 (66.7)	0.708
Lipidsenker, n (%)	61 (29.3)	16 (19)	109 (52.4)	22 (43.1)	<0.001

Der Vergleich der Variablen zwischen den Studiengruppen wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test für numerische und dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen durchgeführt; P<0,05 entspricht statistisch signifikanten Unterschieden zwischen allen vier Gruppen. CCT, Herz CT; CAG, Koronarangiographie; IQR, Interquartile range; BMI, Body-Mass-Index; NTX, Nierentransplantation; DM, Diabetes mellitus; KHK, Koronare Herzkrankheit; ACS, Akutes Koronarsyndrom; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; zAVK, zerebrale arterielle Verschlusskrankheit; RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Eine detaillierte Analyse der quantitativen Variablen ergab, dass Personen mit CAG in der Diagnostik deutlich älter sind als PatientInnen ohne CAG (p<0.001). Darüber hinaus hatten Personen mit beiden Untersuchungen (CCT + CAG) eine längere Dialysedauer als alle anderen Gruppen (p<0.001). Außerdem waren Personen, bei denen eine CAG durchgeführt wurde adipöser (p=0.013 und p<0.001). Bezüglich der qualitativen Variablen weist die Population „Kein CCT + CAG“ die geringste Anzahl von Personen mit Diabetes mellitus (p<0.001), Aspirin (p<0.001) und Lipidsenkern (p=0.001) auf. Zudem finden sich in der genannten Gruppe weniger Patientinnen und Patienten mit pAVK (p<0.001), zAVK (p=0.006) und einer KHK-/ACS-Anamnese (p<0.001). Von allen vier Gruppen hat die „Nur CCT“-Gruppe den geringsten Anteil an HämodialysepatientInnen (p=0.002), PatientInnen mit Diabetes mellitus (p=0.003), einer KHK-/ACS-Anamnese (p=0.006) sowie der Einnahme von Aspirin (p<0.001). Des Weiteren gibt es wenige Patientinnen und Patienten mit pAVK (p=0.002), Dyslipidämie (p<0.001)

und der Einnahme von Lipidsenkern ($p < 0.001$). Diese Gruppe enthält auch die höchste Anzahl an prä-emptiven NTX ($p < 0.001$) und Lebendnierenspenden ($p < 0.001$). Im Vergleich dazu umfasst die Gruppe „Beide CCT + CAG“ viele Personen mit vorangegangener NTX ($p < 0.001$) und viele Personen mit Aspirin-Einnahme ($p < 0.001$). Die „Nur CAG“-Gruppe hat den höchsten Anteil an Personen mit Hämodialyse ($p < 0.001$). In dieser Gruppe fallen statistisch signifikant mehr Männer ($p = 0.005$), viele Personen mit Diabetes mellitus ($p < 0.001$) und KHK-/ACS in der Anamnese ($P < 0.001$) sowie viele Personen mit pAVK ($p < 0.001$) und zAVK ($p = 0.004$) auf. Hinzu kommen auffallend viele Personen mit Dyslipidämie ($p < 0.001$) und eine hohe Anzahl an RaucherInnen ($p = 0.010$) sowie viele Personen mit der Einnahme von Aspirin ($p < 0.001$) und Lipidsenkern ($p < 0.001$). Andererseits liegen in der genannten Gruppe die wenigsten PatientInnen mit prä-emptiver NTX ($p = 0.001$) und Lebendnierenspenden ($p < 0.001$) vor. Zudem finden sich wenige Personen mit früheren NTX ($p = 0.003$). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Personen mit mehr Risikofaktoren für eine KHK eine umfangreichere und invasivere Abklärung erhalten haben.

3.2 Ergebnisse der CCT-Untersuchungen

Die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung aller CCT-Untersuchungen sind in Tabelle 5 dargestellt. Für die CCT wurden Ort, die Anwendung von Kontrastmittel, der Agatston-Score, das Vorliegen einer obstruktiven und >50-prozentigen Koronarstenose, eine bestehende KHK sowie eine Hauptstamm-beteiligung erhoben. Die verwendeten Kontrastmittel waren Iomeprol, Iodixanol, Iopentol, Iopromid und Iobitridol. Der Großteil der CCTs wurde mit 78.5 % am LKH Graz durchgeführt. Bei 41.2 % der CCT-Untersuchungen wurde ein Kontrastmittel verwendet. Der Anteil von Kontrastmittel-Anwendung am LKH Graz betrug 30.2 %. Der mediane Agatston-Score war 29.5 mit einem Interquartilsabstand von 0-291.3, wobei 63.2 % der Befunde einen Agatston-Score von ≤ 100 aufwiesen, während 36.8 % einen Score von > 100 hatten. Eine obstruktive Stenose lag in 0.7 % der Fälle vor. Eine >50-prozentige Stenose wurde in 12.5 % der Untersuchungen festgestellt. In 87.5 % der Fälle lag keine KHK vor. Eine KHK I fand sich in 6.6 %, eine KHK II in 5.1 % und eine KHK III in 0.7 %. Insgesamt bestand in 3.7 % der Fälle eine Hauptstamm-beteiligung.

Tabelle 5. Deskriptive Ergebnisse der CCT-Untersuchungen

Untersuchungsmerkmale	n=135
CCT Ort, n (%)	
LKH Graz	106 (78.5)
KAGes Spital	10 (7.4)
Extern	19 (14.1)
Kontrastmittel, n (%)	56 (41.2)
LKH Graz, n (%)	32 (30.2)
KAGes Spital, n (%)	10 (100)
Extern, n (%)	14 (73.7)
Agatston-Score, Median (IQR)	29.5 (0-291.3)
Agatston ≤100	86 (63.2)
Agatston >100	50 (36.8)
Obstruktive Stenose, n (%)	1 (0.7)
>50 % Stenose, n (%)	17 (12.5)
KHK I-III, n (%)	
Keine KHK	119 (87.5)
KHK I	9 (6.6)
KHK II	7 (5.1)
KHK III	1 (0.7)
Hauptstambeteiligung, n (%)	5 (3.7)

CCT, Herz CT; LKH, Landeskrankenhaus; KAGes, Stm. Krankenanstalengesellschaft m. b. H.; IQR, interquartile range; KHK, Koronare Herzkrankheit.

3.3 Ergebnisse der CAG-Untersuchungen

In Tabelle 6 (S. 32) sind die Ergebnisse der durchgeführten CAG-Untersuchungen aufgeführt. In den Befunden der CAGs sind folgende Daten gesammelt worden: Untersuchungsort, Indikation, Vorliegen einer KHK mit oder ohne Hauptstambeteiligung, Stenosegrad in Prozent, Intervention, Stenttyp, Erforderliche Thrombozytenaggregationshemmer und Komplikationen. Am LKH Graz wurden 70.7 % der untersuchten CAGs durchgeführt. Bei den meisten Personen (70.8 %) war eine CAG aufgrund der NTX-Vorbereitung indiziert. Andere Gründe für die Durchführung waren mit 13.8 % Symptome und mit 8.3 % ein bekanntes Vitium sowie mit 2.8 % Symptome und vorliegende Vitien zugleich.

Insgesamt überwiegt der Anteil der elektiv durchgeführten CAGs mit 95.3 % im Vergleich zu den 4.7 % notfallmäßig indizierten CAGs. In 66.3 % der Fälle lag keine KHK vor, 14 % der Personen hatten eine KHK I, 8.5 % eine KHK II sowie 11.2 % eine KHK III. Eine Hauptstamm-beteiligung wurde in 3.1 % der CAGs festgestellt. Der genauere Stenosegrad in Prozent wurde wie folgt angegeben: eine 0-49-prozentige Stenose in 66.5 % der Untersuchungen, eine 50-74-prozentige Stenose bei 19.1 %, eine 75-99-prozentige Stenose in 11.3 % der Fälle und eine 100-prozentige Stenose mit 3.1 % Anteil. Letztendlich interveniert wurde bei 14.3 % der PatientInnen, darunter im Rahmen von PTCAs mit oder ohne Stent (12 %) und/oder mit CABG (3.1 %). Im Falle einer Stent-Implantation kamen vor allem medikamentenfreisetzende Stents [drug eluting stent (DES)] (32.3 %) und unbeschichtete Stents (BMS, bare metal stent) (35.5 %) zum Einsatz. Von 258 PatientInnen haben 42.6 % Aspirin eingenommen, 12.8 % nahmen Clopidogrel und einzelne Personen haben Ticagrelor (0.4 %), Prasugrel (0.4 %) oder eine Triple-Therapie [duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) + Heparin/ Vitamin-K-Antagonisten (VKA)/ neue orale Antikoagulanzen (NOAK)] (0.8 %) verschrieben bekommen. Es traten wenige relevante Komplikationen auf (6.6 %). Am häufigsten waren Komplikationen an den Punktionsstellen mit Blutungen, Aneurysmen und Schmerzen. Allergische Kontrastmittel-Reaktionen sowie Angina pectoris-Beschwerden oder Arrhythmien waren selten.

Tabelle 6. Deskriptive Ergebnisse der CAG-Untersuchungen

Untersuchungsmerkmale		n=258	
CAG Ort, n (%)		Intervention, n (%)	37 (14.3)
LKH Graz	181 (70.7)	PTCA+-Stent	31 (12.0)
KAGES Spital	59 (23.0)	CABG	8 (3.1)
Extern	16 (6.3)	Stenttyp	
Indikation, kategorisiert, n (%)		DES	10 (32.3)
NTX-Vorbereitung	179 (70.8)	BMS	11 (35.5)
Symptomatisch	35 (13.8)	Keine Angabe	10 (32.3)
Vitium	21 (8.3)	Medikation	49 (18.9)
Symptomatisch + Vitium	7 (2.8)	Aspirin	110 (42.6)
Sonstiges	11 (4.3)	Clopidogrel	33 (12.8)
Indikation, Dringlichkeit, n (%)		Abciximab	0
Elektiv	246 (95.3)	Ticagrelor	1 (0.4)
Notfall	12 (4.7)	Prasugrel	1 (0.4)
KHK I-III, n (%)		Triple-Therapie	2 (0.8)
Keine KHK	171 (66.3)	Komplikation	17 (6.6)
KHK I	36 (14)	Rhythmusstörung	0
KHK II	22 (8.5)	Herzstillstand/CPR	0
KHK III	29 (11.2)	Perforation/Dissektion	0
Hauptstammeteiligung, n (%)	8 (3.1)	Blutung/Aneurysma	11 (4.3)
Stenosegrad in %, n (%)		Herzinsuffizienz	1 (0.4)
0-49	171 (66.5)	Andere	5 (1.9)
50-74	49 (19.1)		
75-99	29 (11.3)		
100	8 (3.1)		

PTCA, perkutane transluminale coronare Angioplastie; CABG, Koronararterien-Bypass; DES, drug-eluting stent; BMS, bare-metal stent; CPR, Herz-Lungen-Wiederbelebung.

3.4 PatientInnenstratifizierung nach nicht-signifikanter und signifikanter Stenose

Zusätzlich wurden in Tabelle 7 die Baseline-Charakteristika und Komorbiditäten von Personen mit „Nicht-signifikanter Stenose“ (<50-prozentig) (n=171) und „Signifikanter Stenose“ (≥50-prozentig) (n=86), die in der CAG diagnostiziert wurden, untersucht. Ziel ist die Evaluierung von Risikofaktoren respektive Merkmalen, die in unserer Studie mit einer relevanten Stenose in Zusammenhang stehen. Wir fanden heraus, dass Personen mit „Signifikanter Stenose“ statistisch

signifikant älter sind als Personen mit „Nicht-signifikanter Stenose“ ($p=0.003$). Zudem weisen Personen mit „Signifikanter Stenose“ häufiger Diabetes mellitus ($p<0.001$), Arterielle Hypertonie ($p=0.018$) sowie eine KHK-/ACS-Anamnese ($p<0.001$) auf. Außerdem leiden Personen mit ≥ 50 -prozentiger Stenose häufiger an einer zAVK und Dyslipidämie. Darüber hinaus werden in der genannten Gruppe häufiger Aspirin ($p<0.001$) und Lipidsenker ($p<0.001$) eingenommen. Folglich ist eine signifikante Stenose mit höherem Alter, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, einer KHK-/ACS-Anamnese, zAVK, Dyslipidämie sowie der Einnahme von Aspirin und Lipidsenkern assoziiert.

Tabelle 7. Vergleich der Baseline-Charakteristika und Komorbiditäten

Baseline-Charakteristika	Nicht-signifikante Stenose ¹ ($n=171$)	Signifikante Stenose ² ($n=86$)	P-Wert
Alter, Median (IQR), Jahre	56 (48-65)	61 (54-66)	0.003
Dialysezeit, Median (IQR), Monate	42.5 (25-91.8)	41 (25.8-79)	0.855
BMI, Median (IQR), kg/m ²	25.1 (23.2-28.3)	26.4 (24.2-28.9)	0.055
Männliches Geschlecht, n (%)	125 (72.7)	70 (81.4)	0.166
Hämodialyse, n (%)	147 (85.5)	75 (87.2)	0.930
Peritonealdialyse, n (%)	23 (13.4)	10 (11.6)	0.930
Präemptive NTX, n (%)	2 (1.2)	1 (1.2)	1.000
Lebendnierenspende, n (%)	3 (1.7)	2 (2.3)	1.000
Frühere NTX, n (%)	36 (20.9)	17 (19.8)	0.872
DM, n (%)	24 (14)	36 (41.9)	0.000
Art. Hypertonie, n (%)	161 (93.6)	86 (100)	0.018
KHK-/ACS-Anamnese, n (%)	8 (4.7)	35 (40.7)	0.000
pAVK, n (%)	33 (19.2)	26 (30.2)	0.059
zAVK, n (%)	26 (15.1)	26 (30.2)	0.005
Dyslipidämie, n (%)	91 (52.9)	72 (83.7)	0.000
Nikotinabusus, n (%)	86 (50)	44 (51.2)	0.895
Aspirin, n (%)	73 (42.4)	78 (90.7)	0.000
RAAS-Inhibitoren, n (%)	113 (65.7)	59 (68.6)	0.676
Lipidsenker, n (%)	67 (39)	63 (73.3)	0.000

¹Nicht-Signifikante Stenose (<50 %) und ²Signifikante Stenose (≥ 50 %) in der CAG; Der Vergleich der Variablen zwischen den Gruppen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test für numerische und dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen durchgeführt; $P<0,05$ entspricht statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen. IQR, interquartile range; DM, Diabetes mellitus; KHK, Koronare Herzkrankheit; ACS, Akutes Koronarsyndrom; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; zAVK, zerebrale arterielle Verschlusskrankheit; RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

3.5 Korrelationsanalyse zwischen Agatston-Score und Stenosegrad

Im Weiteren wurde eine Korrelationsanalyse zwischen dem Agatston-Score aus der CCT-Untersuchung und dem Stenosegrad (%) aus der CAG durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde der Stenosegrad zunächst in drei Intervalle unterteilt: 0-49%, 50-74% und 75-99%. Die Analyse erfolgte in der Gruppe (n=51) mit beiden Untersuchungen (Beide CCT + CAG). Abbildung 6 zeigt das Korrelationsdiagramm. Auf der X-Achse ist der Stenosegrad in Prozent aus der CAG-Untersuchung und auf der Y-Achse der Agatston-Score aus der CCT-Untersuchung aufgetragen. Ausreißer sind eingekreist markiert. Es konnte keine Korrelation zwischen dem Agatston-Score und dem Stenosegrad (%) festgestellt werden (Spearman- ρ ; Rangkorrelationskoeffizient: -0.038; $p=0.789$).

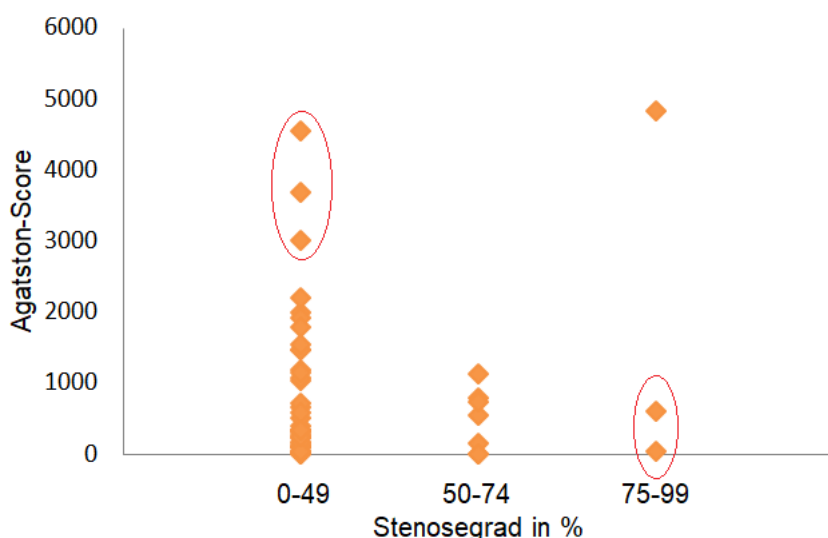


Abbildung 6. Korrelationsdiagramm von Agatston-Score und Stenosegrad (%)

X-Achse: Stenosegrad in Prozent (CAG) Y-Achse: Agatston-Score (CCT); Ausreißer sind eingekreist markiert; Vergleich der Variablen mittels Korrelationsanalyse nach Spearman- ρ ; Rangkorrelationskoeffizient: -0.038; $p=0.789$.

3.6 Beurteilung der CCT als Screening-Verfahren für eine KHK

Zur Beurteilung der CCT als Screening-Verfahren für eine vorliegende KHK wurden die Kennwerte errechnet. Ein Agatston-Score von >100 in der CCT definiert eine mögliche KHK in der CAG. Bei einem Agatston-Score von ≤ 100 wird

angenommen, dass keine KHK vorliegt. Die errechneten Kennwerte sind in Tabelle 8 aufgeführt. Das Ergebnis ist eine Sensitivität von 62,5 % und eine Spezifität von 20,9 %. Positiver und negativer prädiktiver Wert nehmen Werte von 12,8 % und 75 % an. Dementsprechend zeigt der Vergleich der beiden Untersuchungen (CCT + CAG) auch in dieser Hinsicht keinen deutlichen Zusammenhang.

Tabelle 8. Kennwerte der CCT als Screening-Verfahren

Sensitivität	62,5 %
Spezifität	20,9 %
Positiver prädiktiver Wert	12,8 %
Negativer prädiktiver Wert	75,0 %

Kennwerte der CCT als Screening-Verfahren für eine vorliegende KHK.

4 Diskussion

Die NTX ist die Therapie der ersten Wahl für PatientInnen mit Nierenerkrankungen im Endstadium (121). Mit einer erfolgreichen NTX wird die Lebensqualität verbessert und das Sterberisiko für die meisten PatientInnen im Vergleich zur Erhaltungsdialyse verringert (122-124). Personen mit ESKD haben oft erhebliche Komorbiditäten. Alle PatientInnen mit CKD haben ein höheres CV-Risiko im Vergleich zu Personen ohne CKD. CV-Erkrankungen sind die Hauptursache für Tod und Transplantatverlust bei NTX-EmpfängerInnen (125-129). Potenzielle NTX-EmpfängerInnen werden sorgfältig untersucht, um koexistierende Erkrankungen zu erkennen und zu behandeln, die das perioperative Risiko und das Überleben nach der Transplantation sowie die Transplantationskandidatur positiv beeinflussen können. Es ist jedoch nicht klar, welche Methode des Screenings optimal ist (178). In einer früheren Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine strengere und invasivere CV-Risikostratifizierung nicht mit einer Verbesserung der CV-Ergebnisse verbunden ist (184). Auch Studien in der Allgemeinbevölkerung und bei HochrisikopatientInnen, haben keinen Nachweis erbracht, dass das Screening schwerwiegende unerwünschte CV-Ereignisse verhindert oder die Mortalität verringert (178). Zudem gibt es keine Evidenz, dass Interventionen, die das Fortschreiten der Gefäßverkalkung verlangsamen, das Risiko für klinisch relevante Endpunkte verbessern. Derzeit gibt es keinen Konsens über die optimale Art der intensiven kardiologischen Diagnostik bei KandidatInnen für eine NTX. In dieser retrospektiven Studie wurde daher die Bedeutung von CCT und CAG in der CV-Risikostratifizierung vor NTX evaluiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich die untersuchten Gruppen in vielen Merkmalen bezüglich Basischarakteristika und Komorbiditäten statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Personen mit CV-Abklärung (CCT und/oder CAG) waren älter, wiesen einen höheren BMI auf und zeigten eine längere Dialysezeit als PatientInnen ohne kardiale Abklärung. Weiterhin fanden sich in diesen Gruppen mehr Männer, viele Personen mit zAVK und eine hohe Anzahl an RaucherInnen. Ältere und multimorbide Personen haben demnach eine umfassendere kardiale Abklärung erhalten, was bestätigt, dass PatientInnen abhängig von Ihrem Risikoprofil untersucht wurden. Darüber hinaus findet sich in der CCT-Untersuchung ein hoher Anteil an Kontrastmittel-Anwendung (41%),

obwohl es sich um Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion handelt, bei denen die Gefahr einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie besteht. Außerdem weisen bei der CAG 66 % der Personen keine signifikante Stenose auf, was einem <50-prozentigem Stenosegrad entspricht. Das bedeutet, dass in zwei Drittel (n=171) der Fälle eine invasive Untersuchung stattfand ohne Notwendigkeit einer folgenden Koronarintervention. Zu bedenken gilt in dem Zusammenhang, dass es sich um multimorbide Personen mit schwerer Niereninsuffizienz handelt, bei denen ein invasiver diagnostischer Eingriff mit möglichen Komplikationen stattfand ohne anschließende therapeutische Konsequenz, auch wenn der Anteil an Komplikationen mit 6.6 % gering war. Daher wurde genauer betrachtet, welche Merkmale in unserer Studie mit einer signifikanten Stenose assoziiert waren. In unserer Untersuchung waren Personen mit „Signifikanter Stenose“ älter, wiesen häufiger Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie und eine KHK-/ACS-Anamnese auf. Auch hatten diese Personen häufiger eine zAVK sowie eine Dyslipidämie und nahmen häufiger Aspirin und Lipidsenker ein als Personen mit „Nicht-signifikanter Stenose“. In der Literatur werden bisher lediglich Risikofaktoren in Zusammenhang mit Gefäßverkalkung im Allgemeinen genannt (32,36,53,54,56,61,69,73-87). Des Weiteren fand sich keine signifikante Korrelation ($p=0.789$) zwischen dem Agatston-Score aus der CCT-Untersuchung und dem Stenosegrad (%) aus der CAG vor NTX. Beide Untersuchungsmethoden zeigen demnach nicht gleich zuverlässig relevante Befunde an. Auch Sharples et al. (63) stellte fest, dass es keine signifikante Korrelation zwischen dem Grad der Gefäßstenose und dem CAC-Score für einzelne Gefäße bei PatientInnen mit einem positiven Kalzium-Scan gab. Daraus ergibt sich, dass der CAC-Score nicht als einziger Test für das KHK-Screening verwendet werden sollte. Im Übrigen weist die CCT eine Sensitivität und Spezifität von 62,5 % und 20,9 % auf für die Erkennung einer KHK. Im Vergleich dazu betrug die Sensitivität und Spezifität der EBCT in einer Übersichtsarbeit 91 bzw. 49 % (107). Darüber hinaus hatten die Agatston-Scores (Cutoff von >100) in unserer Untersuchung einen schlechten positiven prädiktiven Wert (13 %) und einen höheren negativen prädiktiven Wert (75 %). Im Vergleich dazu zeigten sich in der Literatur CAC-Scores (mit einem Cutoff von ≥ 400) mit einem schlechten positiven prädiktiven Wert (29 bzw. 44 %), aber einem hohen negativen prädiktiven Wert (90 bzw. 89 %) für die Identifizierung von PatientInnen mit KHK (182). Zusammenfassend lässt sich

sagen, dass auch PatientInnen ohne signifikante obstruktive KHK bei der CT-Untersuchung des Herzens als pathologisch eingestuft wurden. Dies hat dazu geführt, dass bei einem hohen Anteil an PatientInnen ohne signifikante obstruktive KHK CAGs durchgeführt wurden. Weitere Hinweise unterstützen den genannten fehlenden signifikanten Zusammenhang zwischen Ergebnissen der CCTs und der CAGs. Dazu zählen die niedrige Interventionsrate (14 %) nach CAG, die niedrige Spezifität der CCT und die bekannte Tatsache, dass die CCT nicht zwischen intimaler und medialer Kalzinose differenzieren kann (Abbildung 3, S. 8).

4.1 Limitationen und Stärken

Eine der großen Stärken der Studie ist die für eine monozentrische Untersuchung große Studienpopulation. Auch die Vielzahl an erhobenen Parametern zählt zu den Stärken. Genauso die durchgängig präzise Datenerhebung der Parameter der Studienpopulation. Aufgrund der retrospektiv angelegten Untersuchung kann allerdings keine Kausalität aufgezeigt werden, sondern lediglich Korrelation, sodass die Aussagekraft limitiert ist. Zudem muss berücksichtigt werden, dass Befundbeurteilung und Interventionen spitals- und untersucherabhängig erfolgten. Beispielsweise wurde die Indikation für einen konsekutiven Koronareingriff der Entscheidung des Interventionskardiologen überlassen, der die Untersuchung durchführte. Weitere Limitationen betreffen die fehlende Auswertung der Untersuchungsgruppen bezüglich CV-Outcomes und Überleben nach NTX. Eine solche Auswertung würde allerdings das Ziel der vorliegenden Arbeit überschreiten.

4.2 Fazit

In dieser Studie ergaben sich wichtige Erkenntnisse zur Bedeutung von CCT und CAG in der CV-Risikostratifizierung vor NTX. PatientInnen wurden wie erwartet anhand ihres Risikoprofils untersucht. Personen mit mehr Risikofaktoren erhielten demnach eine umfassendere und invasivere Abklärung. Allerdings stellte sich heraus, dass der mithilfe der CCT gemessene Agatston-Score kein präziser Marker für den Stenosegrad bei KHK ist und nicht als einziger Screening-Test verwendet werden sollte. Kombinierte Ansätze mit alternativen nicht-invasiven

Untersuchungen wie der Herz MRT wären denkbar und sollten in weiteren Studien betrachtet werden. Außerdem wiesen zwei Drittel der PatientInnen mit CAG keine signifikante Stenose auf. Dieser hohe Anteil an invasiver Diagnostik (CAG) ohne anschließende Notwendigkeit eines Eingriffs könnte mit Vortestwahrscheinlichkeiten verringert werden. In unserer Untersuchung waren das Alter, das Vorhandensein eines Diabetes mellitus und einer Arteriellen Hypertonie, eine KHK-/ACS-Anamnese, das Vorliegen einer zAVK sowie einer Dyslipidämie und die Einnahme von Aspirin und Lipidsenkern mit einer signifikanten Stenose assoziiert. Die Entwicklung von geeigneten Scores anhand der genannten Baseline-Charakteristika und Komorbiditäten wäre in dem Zusammenhang empfehlenswert. Dies würde jedoch den Umfang dieser Arbeit übertreffen. Große prospektiv randomisierte Studien sind daher notwendig, um ein effektiveres CV-Screening vor NTX zu finden.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013 Jan;3(1):19-62.
- (2) Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004 Feb 3;140(3):167-174.
- (3) Ix JH, Shlipak MG, Liu HH, Schiller NB, Whooley MA. Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery disease: the heart and soul study. *J Am Soc Nephrol* 2003 Dec;14(12):3233-3238.
- (4) Kaysen GA, Eiserich JP. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004 Mar;15(3):538-548.
- (5) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003 Nov;42(5):1050-1065.
- (6) U.S. Renal Data System,. *USRDS 2009 annual data report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States*. 2009.
- (7) Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 Oct;42(4):677-684.
- (8) Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002 Mar;13(3):745-753.
- (9) Shlipak MG, Stehman-Breen C, Vittinghoff E, Lin F, Varosy PD, Wenger NK, et al. Creatinine levels and cardiovascular events in women with heart disease: do small changes matter? *Am J Kidney Dis* 2004 Jan;43(1):37-44.
- (10) Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002 Aug 20;106(8):974-980.
- (11) Best PJM, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002 Apr 3;39(7):1113-1119.
- (12) Freeman RV, Mehta RH, Al Badr W, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute

coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2003 Mar 5;41(5):718-724.

(13) Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003 Nov 5;42(9):1535-1543.

(14) McCullough PA, Nowak RM, Foreback C, Tokarski G, Tomlanovich MC, Khoury N, et al. Emergency evaluation of chest pain in patients with advanced kidney disease. *Arch Intern Med* 2002 Nov 25;162(21):2464-2468.

(15) Reinecke H, Trey T, Matzkies F, Fobker M, Breithardt G, Schaefer RM. Grade of chronic renal failure, and acute and long-term outcome after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2003 Feb;63(2):696-701.

(16) Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002 Oct 1;137(7):555-562.

(17) Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002 Oct 1;137(7):563-570.

(18) 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 Feb;16(2):489-495.

(19) Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012 Nov 10;380(9854):1662-1673.

(20) Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012 Nov 10;380(9854):1649-1661.

(21) Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 Jul;3(7):514-525.

(22) van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011 Jun;79(12):1341-1352.

- (23) Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005 Apr 13;293(14):1737-1745.
- (24) Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005 Oct;80(10):1270-1277.
- (25) Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005 Feb;16(2):529-538.
- (26) Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005 Feb;45(2):275-280.
- (27) Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Dec;4(12):1892-1900.
- (28) Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2010 Jan;55(1):21-30.
- (29) Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000 Feb;15(2):218-223.
- (30) Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996 Mar;27(3):394-401.
- (31) Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002 Jul;62(1):245-252.
- (32) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000 May 18;342(20):1478-1483.
- (33) London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Sep;18(9):1731-1740.
- (34) Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 Nov;2(6):1241-1248.

- (35) Jablonski KL, Chonchol M. Vascular calcification in end-stage renal disease. *Hemodial Int* 2013 Oct;17 Suppl 1(0 1):17.
- (36) Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int* 2017 Apr;91(4):808-817.
- (37) Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis* 2001 Jun;37(6):1267-1276.
- (38) Cozzolino M, Gallieni M, Brancaccio D. Vascular calcification in uremic conditions: new insights into pathogenesis. *Semin Nephrol* 2006 Jan;26(1):33-37.
- (39) Fukagawa M, Kazama JJ. The making of a bone in blood vessels: from the soft shell to the hard bone. *Kidney Int* 2007 Sep;72(5):533-534.
- (40) Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002 Feb;61(2):638-647.
- (41) Shantouf R, Kovesdy CP, Kim Y, Ahmadi N, Luna A, Luna C, et al. Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Jun;4(6):1106-1114.
- (42) Bernelot Moens SJ, Verweij SL, van der Valk FM, van Capelleveen JC, Kroon J, Versloot M, et al. Arterial and Cellular Inflammation in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017 Apr;28(4):1278-1285.
- (43) Kapustin AN, Davies JD, Reynolds JL, McNair R, Jones GT, Sidibe A, et al. Calcium regulates key components of vascular smooth muscle cell-derived matrix vesicles to enhance mineralization. *Circ Res* 2011 Jun 24;109(1):1.
- (44) Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Bodenham E, McMahon LP, Farese S, et al. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014 Feb;25(2):339-348.
- (45) Huveneers S, Daemen MJAP, Hordijk PL. Between Rho(k) and a hard place: the relation between vessel wall stiffness, endothelial contractility, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2015 Feb 27;116(5):895-908.
- (46) Goldsmith D, MacGinley R, Smith A, Covic A. How important and how treatable is vascular stiffness as a cardiovascular risk factor in renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(6):965-969.
- (47) Haydar AA, Hujairi NMA, Covic AA, Pereira D, Rubens M, Goldsmith DJA. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Sep;19(9):2307-2312.

- (48) London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Oct;17(10):1713-1724.
- (49) Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T, et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004 Mar;8(1):54-58.
- (50) Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN. Arterial disease in chronic kidney disease. *Heart* 2013 Mar;99(6):365-372.
- (51) Andresen JH, Nielsen HE. Extraskeletal calcification in chronic renal failure during hemodialysis and after renal transplantation (author's transl). *Klin Wochenschr* 1982 Feb 15;60(4):199-205.
- (52) Eifinger F, Wahn F, Querfeld U, Pollok M, Gevargez A, Kriener P, et al. Coronary artery calcifications in children and young adults treated with renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(11):1892-1894.
- (53) Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 1997;77(1):37-43.
- (54) McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol* 2004;17(2):205-215.
- (55) Meema HE, Oreopoulos DG. Morphology, progression, and regression of arterial and periarterial calcifications in patients with end-stage renal disease. *Radiology* 1986 Mar;158(3):671-677.
- (56) Meema HE, Oreopoulos DG, deVeber GA. Arterial calcifications in severe chronic renal disease and their relationship to dialysis treatment, renal transplant, and parathyroidectomy. *Radiology* 1976 Nov;121(2):315-321.
- (57) Meema HE, Oreopoulos DG, Rapoport A. Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1987 Sep;32(3):388-394.
- (58) Merjanian R, Budoff M, Adler S, Berman N, Mehrotra R. Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease. *Kidney Int* 2003 Jul;64(1):263-271.
- (59) Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N, Persohn S, Ahmed S, Garrett P, et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1152-1158.
- (60) Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002 Jul 2;106(1):100-105.

- (61) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002 Feb 20;39(4):695-701.
- (62) Schwaiger JP, Neyer U, Sprenger-Mähr H, Kollerits B, Mündle M, Längle M, et al. A simple score predicts future cardiovascular events in an inception cohort of dialysis patients. *Kidney Int* 2006 Aug;70(3):543-548.
- (63) Sharples EJ, Pereira D, Summers S, Cunningham J, Rubens M, Goldsmith D, et al. Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004 Feb;43(2):313-319.
- (64) Stompór T, Pasowicz M, Sullowicz W, Dembińska-Kieć A, Janda K, Wójcik K, et al. An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003 Jan;41(1):203-211.
- (65) Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O, Inoue T, Higa S, Afuso H, et al. Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001 Jul;38(1):64-69.
- (66) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009 Aug;(113):S1-130. doi(113):1.
- (67) Chiu Y, Adler SG, Budoff MJ, Takasu J, Ashai J, Mehrotra R. Coronary artery calcification and mortality in diabetic patients with proteinuria. *Kidney Int* 2010 Jun;77(12):1107-1114.
- (68) Ix JH, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Kramer H, Stehman-Breen C, et al. Association of mild to moderate kidney dysfunction and coronary calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008 Mar;19(3):579-585.
- (69) Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005 Feb;16(2):507-513.
- (70) Lamprea-Montealegre JA, McClelland RL, Astor BC, Matsushita K, Shlipak M, de Boer IH, et al. Chronic kidney disease, plasma lipoproteins, and coronary artery calcium incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013 Mar;33(3):652-658.
- (71) Qunibi WY, Abouzahr F, Mizani MR, Nolan CR, Arya R, Hunt KJ. Cardiovascular calcification in Hispanic Americans (HA) with chronic kidney disease (CKD) due to type 2 diabetes. *Kidney Int* 2005 Jul;68(1):271-277.

- (72) Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004 Dec;44(6):1024-1030.
- (73) Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Tsuchida T, Yamakawa T, Shioi A, et al. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007 Oct;68(4):222-227.
- (74) O'Neill WC, Lomashvili KA, Malluche HH, Faugere M, Riser BL. Treatment with pyrophosphate inhibits uremic vascular calcification. *Kidney Int* 2011 Mar;79(5):512-517.
- (75) Bover J, Ureña P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz C, DaSilva I, et al. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2014 Nov;34(6):626-640.
- (76) London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul M. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004 Jul;15(7):1943-1951.
- (77) Tomiyama C, Carvalho AB, Higa A, Jorgetti V, Draibe SA, Canziani MEF. Coronary calcification is associated with lower bone formation rate in CKD patients not yet in dialysis treatment. *J Bone Miner Res* 2010 Mar;25(3):499-504.
- (78) de Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, Michos ED, Sarnak MJ, Siscovick DS. 25-hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* 2009 Aug;20(8):1805-1812.
- (79) London GM, Guérin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007 Feb;18(2):613-620.
- (80) EISENSTEIN R, ZERUOLIS L. Vitamin D-Induced Aortic Calcification. *Arch Pathol* 1964 Jan;77:27-35.
- (81) Irmell L. Metastatic calcification of soft tissue on overdosage of vitamin D. *Acta Med Scand* 1969 Mar;185(3):147-152.
- (82) Mallick NP, Berlyne GM. Arterial calcification after vitamin-D therapy in hyperphosphatemic renal failure. *Lancet* 1968 Dec 21;2(7582):1316-1320.
- (83) Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990 Nov;38(5):931-936.
- (84) Cozzolino M, Carugo S. Low Dialysate Calcium: Between Low Arterial Calcification and Improved Low Bone Turnover. *Blood Purif* 2016;42(1):1-2.

- (85) Lu J, Yi Y, Xiong Z, Cheng X, Hu J, Hang H, et al. The Study of Low Calcium Dialysate on Elderly Hemodialysis Patients with Secondary Hypoparathyroidism. *Blood Purif* 2016;42(1):3-8.
- (86) Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, Toz H, Ozkahya M, Yilmaz M, et al. Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016 Aug;27(8):2475-2486.
- (87) Molnar AO, Biyani M, Hammond I, Harmon JP, Lavoie S, McCormick B, et al. Lower serum magnesium is associated with vascular calcification in peritoneal dialysis patients: a cross sectional study. *BMC Nephrol* 2017 Apr 6;18(1):129-y.
- (88) Mathew RO, Bangalore S, Lavelle MP, Pellikka PA, Sidhu MS, Boden WE, et al. Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* 2017 Apr;91(4):797-807.
- (89) Chiu DYY, Green D, Abidin N, Sinha S, Kalra PA. Cardiac imaging in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015 Apr;11(4):207-220.
- (90) Voros S, Rivera JJ, Berman DS, Blankstein R, Budoff MJ, Cury RC, et al. Guideline for minimizing radiation exposure during acquisition of coronary artery calcium scans with the use of multidetector computed tomography: a report by the Society for Atherosclerosis Imaging and Prevention Tomographic Imaging and Prevention Councils in collaboration with the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011;5(2):75-83.
- (91) Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J* 2018 Jul 1;39(25):2401-2408.
- (92) Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 2010 Oct 19;56(17):1397-1406.
- (93) Grandhi GR, Mirbolouk M, Dardari ZA, Al-Mallah MH, Rumberger JA, Shaw LJ, et al. Interplay of Coronary Artery Calcium and Risk Factors for Predicting CVD/CHD Mortality: The CAC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 May;13(5):1175-1186.
- (94) Mitchell JD, Paisley R, Moon P, Novak E, Villines TC. Coronary Artery Calcium and Long-Term Risk of Death, Myocardial Infarction, and Stroke: The Walter Reed Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018 Dec;11(12):1799-1806.
- (95) Nasir K, Michos ED, Blumenthal RS, Raggi P. Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cholesterol Education Program Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2005 Nov 15;46(10):1931-1936.

- (96) Okwuosa TM, Greenland P, Ning H, Liu K, Lloyd-Jones DM. Yield of screening for coronary artery calcium in early middle-age adults based on the 10-year Framingham Risk Score: the CARDIA study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012 Sep;5(9):923-930.
- (97) Orringer CE, Maki KC. HOPE for Rational Statin Allocation for Primary Prevention: A Coronary Artery Calcium Picture Is Worth 1000 Words. *Mayo Clin Proc* 2020 Aug;95(8):1740-1749.
- (98) Peng AW, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Osei AD, Dardari Z, Dzaye O, et al. Long-Term All-Cause and Cause-Specific Mortality in Asymptomatic Patients With CAC \geq 1,000: Results From the CAC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 Jan;13(1 Pt 1):83-93.
- (99) Detrano R, Hsiai T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, et al. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996 Feb;27(2):285-290.
- (100) Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum LS, Denktas AE, Rumberger JA, et al. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation* 2001 Jul 24;104(4):412-417.
- (101) Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, Arad Y, Guerci AD, Callister TQ, et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation* 2002 Apr 16;105(15):1791-1796.
- (102) Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation* 1996 Mar 1;93(5):898-904.
- (103) Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001 Feb;37(2):451-457.
- (104) Kajinami K, Seki H, Takekoshi N, Mabuchi H. Coronary calcification and coronary atherosclerosis: site by site comparative morphologic study of electron beam computed tomography and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1997 Jun;29(7):1549-1556.
- (105) Nallamothu BK, Saint S, Bielak LF, Sonnad SS, Peyser PA, Rubenfire M, et al. Electron-beam computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001 Mar 26;161(6):833-838.
- (106) Rumberger JA, Sheedy PF3, Breen JF, Schwartz RS. Coronary calcium, as determined by electron beam computed tomography, and coronary disease on

arteriogram. Effect of patient's sex on diagnosis. *Circulation* 1995 Mar 1;91(5):1363-1367.

(107) O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000 Jul;36(1):326-340.

(108) Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM, White CW, Rao VK, Dick CD. Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 1999 Jun;33(6):1080-1090.

(109) Karagiannis SE, Feringa HHH, Elhendy A, van Domburg R, Chonchol M, Vidakovic R, et al. Prognostic significance of renal function in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Feb;23(2):601-607.

(110) Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999 May;33(6):1756-1824.

(111) Atkinson P, Chiu DYY, Sharma R, Kalra PR, Ward C, Foley RN, et al. Predictive value of myocardial and coronary imaging in the long-term outcome of potential renal transplant recipients. *Int J Cardiol* 2011 Jan 21;146(2):191-196.

(112) Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation* 2012 Jul 31;126(5):617-663.

(113) Pisaniello AD, Dundon BK, Maia M, Teo KS, Worthley SG, Bannister K, et al. Dobutamine stress cardiac MRI reliably predicts significant coronary disease in renal transplant candidates. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16(1):P181.

(114) Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006 Apr;21(4):1104-1108.

(115) Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, Walker S, Fraser C, Jia X, et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2008 Nov;94(11):1386-1393.

- (116) Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Carrillo-López N, Naves-Díaz M, Díaz-López B. Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2006 Dec;17(12 Suppl 3):267.
- (117) de Bie MK, Buiten MS, Gaasbeek A, Boogers MJ, Roos CJ, Schuijf JD, et al. CT coronary angiography is feasible for the assessment of coronary artery disease in chronic dialysis patients, despite high average calcium scores. *PLoS One* 2013 Jul 10;8(7):e67936.
- (118) Di Carli MF, Murthy VL. Cardiac PET/CT for the evaluation of known or suspected coronary artery disease. *Radiographics* 2011;31(5):1239-1254.
- (119) Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietilä M, Ukkonen H, Saraste A, et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation* 2010 Aug 10;122(6):603-613.
- (120) Dudley C, Harden P. Renal Association Clinical Practice Guideline on the assessment of the potential kidney transplant recipient. *Nephron Clin Pract* 2011;118 Suppl 1:209.
- (121) Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994 Aug 11;331(6):365-376.
- (122) Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Williams L, Berling DP. Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1994 Jul;24(1):59-64.
- (123) Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993 Sep 15;270(11):1339-1343.
- (124) Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998 Nov;9(11):2135-2141.
- (125) USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2007.
- (126) Aakhus S, Dahl K, Widerøe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999 Mar;14(3):648-654.
- (127) Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996 Jan;7(1):158-165.
- (128) Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000 Jan;57(1):307-313.

- (129) Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, et al. United States Renal Data System 2006 Annual Data Report Abstract. *American Journal of Kidney Diseases* 2007;49:A6-A7.
- (130) 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 Jul;36(1):145-152.
- (131) Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005 Feb;16(2):496-506.
- (132) Lentine KL, Rocca Rey LA, 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):1090-1101.
- (133) 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;46(4):720-733.
- (134) Meier-Kriesche H, 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):1662-1668.
- (135) Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 2011 Oct 15;378(9800):1419-1427.
- (136) USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2013.
- (137) Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 1988 Jun;84(6):985-992.
- (138) Abbott KC, Bucci JR, Cruess D, Taylor AJ, Agodoa LYC. Graft loss and acute coronary syndromes after renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002 Oct;13(10):2560-2569.
- (139) Abedini S, Holme I, März W, Weihrauch G, Fellström B, Jardine A, et al. Inflammation in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Jul;4(7):1246-1254.
- (140) Drechsler C, Pihlstrøm H, Meinitzer A, Pilz S, Tomaschitz A, Abedini S, et al. Homocysteine and Clinical Outcomes in Renal Transplant Recipients: Results From the Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study. *Transplantation* 2015;99(7).
- (141) Ducloux D, Kazory A, Chalopin J. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int* 2004 Jul;66(1):441-447.

- (142) Dussol B, Bonnet J, Sampol J, Savin B, De La Forte C, Mundler O, et al. Prognostic value of inducible myocardial ischemia in predicting cardiovascular events after renal transplantation. *Kidney Int* 2004 Oct;66(4):1633-1639.
- (143) Jindal RM, Zawada ETJ. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004 Jun;43(6):943-952.
- (144) Meier-Kriesche H, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003 Apr 27;75(8):1291-1295.
- (145) Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 Apr;13(4):1084-1090.
- (146) Zelle DM, Corpeleijn E, Stolk RP, de Greef MHG, Gans ROB, van der Heide JJH, et al. Low physical activity and risk of cardiovascular and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Apr;6(4):898-905.
- (147) Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, González-Rinne A, Lorenzo V, Cobo M, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int* 2005 May;67(5):2015-2020.
- (148) Rosas SE, Mensah K, Weinstein RB, Bellamy SL, Rader DJ. Coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005 Aug;5(8):1942-1947.
- (149) Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006 Mar;17(3):900-907.
- (150) Jardine AG, Fellström B, Logan JO, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis* 2005 Sep;46(3):529-536.
- (151) Abbott KC, Hypolite IO, Hshieh P, Cruess D, Taylor AJ, Agodoa LY. Hospitalized congestive heart failure after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 2002 Feb;12(2):115-122.
- (152) Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G, Wasi N, Schmitz L, Salvalaggio PR, et al. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation* 2008 Jul 27;86(2):303-312.
- (153) Abbott KC, Reynolds JC, Taylor AJ, Agodoa LY. Hospitalized atrial fibrillation after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003 Apr;3(4):471-476.
- (154) 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;14(9):2358-2365.

- (155) Lafranca JA, IJermans JNM, Betjes MGH, Dor FJMF. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015 May 12;13:111-5.
- (156) Siedlecki A, Foushee M, Curtis JJ, Gaston RS, Perry G, Iskandrian AE, et al. The impact of left ventricular systolic dysfunction on survival after renal transplantation. *Transplantation* 2007 Dec 27;84(12):1610-1617.
- (157) Issa N, Krowka MJ, Griffin MD, Hickson LJ, Stegall MD, Cosio FG. Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2008 Nov 27;86(10):1384-1388.
- (158) Zlotnick DM, Axelrod DA, Chobanian MC, Friedman S, Brown J, Catherwood E, et al. Non-invasive detection of pulmonary hypertension prior to renal transplantation is a predictor of increased risk for early graft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Sep;25(9):3090-3096.
- (159) Gill JS, Ma I, Landsberg D, Johnson N, Levin A. Cardiovascular events and investigation in patients who are awaiting cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005 Mar;16(3):808-816.
- (160) Lim WH, Johnson DW, Hawley CM, Pascoe E, Wong G. Impact of Diabetes Mellitus on the Association of Vascular Disease Before Transplantation With Long-term Transplant and Patient Outcomes After Kidney Transplantation: A Population Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2018 Jan;71(1):102-111.
- (161) Kuster GM, Drexel H, Bleisch JA, Rentsch K, Pei P, Binswanger U, et al. Relation of cyclosporine blood levels to adverse effects on lipoproteins. *Transplantation* 1994 May 27;57(10):1479-1483.
- (162) Berg AL, Nilsson-Ehle P. ACTH lowers serum lipids in steroid-treated hyperlipemic patients with kidney disease. *Kidney Int* 1996 Aug;50(2):538-542.
- (163) Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Hachey DL, Jaffe JS, et al. Effect of sirolimus on the metabolism of apoB100- containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation* 2001 Oct 15;72(7):1244-1250.
- (164) Carpenter MA, John A, Weir MR, Smith SR, Hunsicker L, Kasiske BL, et al. BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *J Am Soc Nephrol* 2014 Jul;25(7):1554-1562.
- (165) Jardine AG, Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, et al. fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant* 2004 Jun;4(6):988-995.
- (166) 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. *Transplantation* 2005 May 15;79(9):1160-1163.

- (167) Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin J, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007 Jun 27;83(12):1577-1581.
- (168) Meier-Kriesche H, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002 Jan 15;73(1):70-74.
- (169) Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, Yim S, Alamir A, Henry ML, et al. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clin Transplant* 1999 Aug;13(4):336-341.
- (170) Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000 Apr;11(4):753-759.
- (171) Duerinckx N, Burkhalter H, Engberg SJ, Kirsch M, Klem M, Sereika SM, et al. Correlates and Outcomes of Posttransplant Smoking in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2016 Nov;100(11):2252-2263.
- (172) 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;73(1):51-61.
- (173) Lam NN, Klarenbach S, Quinn RR, Hemmelgarn B, Tonelli M, Ye F, et al. Renal Function, Albuminuria, and the Risk of Cardiovascular Events After Kidney Transplantation. *Transplant Direct* 2018 Sep 6;4(10):e389.
- (174) Palepu S, Prasad GVR. Screening for cardiovascular disease before kidney transplantation. *World J Transplant* 2015 Dec 24;5(4):276-286.
- (175) Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation* 2012 Jul 31;126(5):617-663.
- (176) Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation* 2010 Apr 15;89(7):851-857.
- (177) Mathew RO, Bangalore S, Lavelle MP, Pellikka PA, Sidhu MS, Boden WE, et al. Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* 2017 Apr;91(4):797-807.
- (178) Hart A, Weir MR, Kasiske BL. Cardiovascular risk assessment in kidney transplantation. *Kidney Int* 2015 Mar;87(3):527-534.

- (179) Kasiske BL, Malik MA, Herzog CA. Risk-stratified screening for ischemic heart disease in kidney transplant candidates. *Transplantation* 2005 Sep 27;80(6):815-820.
- (180) Winther S, Bøttcher M, Jørgensen HS, Bouchelouche K, Gormsen LC, Oczachowska-Kulik AE, et al. Coronary Calcium Score May Replace Cardiovascular Risk Factors as Primary Risk Stratification Tool Before Kidney Transplantation. *Transplantation* 2016 Oct;100(10):2177-2187.
- (181) Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation* 2012 Jul 31;126(5):617-663.
- (182) Chiu DYY, Green D, Abidin N, Sinha S, Kalra PA. Cardiac imaging in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015 Apr;11(4):207-220.
- (183) Biesenbach G BG, Holzer H, Kletzmayer J, Kramar R, Mayer G, Oberbauer R, Stummvoll HK, Watschinger B. Österreichischer Consensus 2007: Vorbereitungsuntersuchungen zur Nierentransplantation. *Nephro Script* 2007(3):6-13.
- (184) Deak AT, Ionita F, Kirsch AH, Odler B, Rainer PP, Kramar R, et al. Impact of cardiovascular risk stratification strategies in kidney transplantation over time. *Nephrol Dial Transplant* 2020 Oct 1;35(10):1810-1818.