

Diplomarbeit

**Die Rolle kardiovaskulärer Risikoscores in der
Abschätzung des kardiovaskulären Risikos nach
Nierentransplantation**

eingereicht von

Eva Huber

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr^{in.} med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Nephrologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. Andras Tamas Deak, PhD

Und

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Kirsch, PhD

Graz, 09.04.2025

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 09.04.2025

Eva Huber eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer, Priv.-Doz. Dr. med. Andras Tamas Deak, der mich stets mit seinem Rat und Engagement unterstützt hat. Ebenso möchte ich mich bei Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Kirsch bedanken, der die Zweitbetreuung dieser Arbeit übernommen hat.

Mit ganzem Herzen will ich mich auch bei meiner Familie und meinem Freund, die mich während meines Studiums immer motiviert haben und für mich da waren, bedanken.

Zusammenfassung

Hintergrund: Nierentransplantationen (NTX) sind mit einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) assoziiert. Um das bestmögliche Outcome nach der Transplantation zu ermöglichen, werden Patient*innen vor der Reihung auf die Transplantationswarteliste im Rahmen der prätransplantären Evaluation gründlich auf CVD untersucht. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist die Evaluation zweier verschiedener kardiovaskulärer Risikoscores hinsichtlich ihrer Fähigkeit, kardiovaskuläre Ereignisse bei NTX-Empfänger*innen zu prognostizieren.

Methodik: In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden 608 Patient*innen untersucht, welche zwischen dem 1. Jänner 2010 und dem 31. Dezember 2020 eine NTX am Transplantationszentrum des LKH Graz erhalten haben. Mit dem Dokumentationssystem MEDOCS wurden die Baseline-Charakteristika, sowie das Vorkommen eines Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) und die Mortalität innerhalb von 5 Jahre nach NTX erhoben. Zur Risikoeinschätzung wurden der European Society of Cardiology Systematic Coronary Risk Evaluation (ESC-SCORE) und/oder Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) sowie die Erweiterung SCORE2-Older persons (SCORE2-OP) berechnet und die Proband*innen anhand der Ergebnisse in Niedrig- und Hochrisikogruppen eingeteilt. Anschließend wurde das kardiovaskuläre Outcome zwischen den Gruppen analysiert. Für die statistische Auswertung wurden numerische Variablen mittels Mann-Whitney-U Test und kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat Test verglichen. Kaplan-Meier Analysen und Log-rank Tests wurden für die Evaluation der Outcomes nach NTX angewendet.

Ergebnisse: In der SCORE2/SCORE2-OP Kohorte trat ein MACE bei Patient*innen der Hochrisikogruppe signifikant häufiger auf als bei jenen in der Niedrigrisikogruppe ($p=0,006$). In der ESC-SCORE Kohorte zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der MACE-Inzidenz zwischen den Risikogruppen. Die Kaplan-Meier-Kurven zum MACE-freien Überleben unterschieden sich jedoch in beiden Kohorten signifikant: Patient*innen in den Hochrisikogruppen wiesen dabei eine geringere MACE-freie Überlebenschance auf als jene mit niedrigem Risiko.

Conclusio: In dieser retrospektiven Studie war ein höherer Risikowert – sowohl im ESC-SCORE als auch SCORE2/SCORE2-OP – mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines MACE assoziiert. Obgleich diese Beobachtungen in einer prospektiven Studie validiert werden sollten, könnte die Anwendung dieser Scores zur Verbesserung der kardiovaskulären Risikostratifizierung vor der NTX beitragen.

Abstract

Background: Kidney transplantation (KT) is associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD). To ensure the best possible post-transplant outcome, patients are thoroughly examined for CVD in the course of pre-transplant screening. The aim of this thesis is the evaluation of two different cardiovascular risk scores regarding their ability to predict cardiovascular events in KT recipients.

Methods: This retrospective, monocentric study examined 608 patients who underwent KT at the transplant center of LKH Graz between January 1st 2010 and December 31st 2020. The MEDOCS documentation system was used to collect baseline characteristics, the occurrence of post-transplant Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) and mortality within five years after KT. For risk prediction the European Society of Cardiology Systematic Coronary Risk Evaluation (ESC-SCORE) and Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2), as well as the extended SCORE2-Older Persons (SCORE2-OP), were calculated. Based on the results, participants were classified into low- and high-risk groups. Subsequently the cardiovascular outcome between groups was compared. For statistical analysis the numerical variables were compared using Mann-Whitney-U test, the categorical variables using Chi-square test. Kaplan-Meier analysis and log-rank test were applied for the evaluation of post-transplant outcomes.

Results: In the SCORE2/SCORE2-OP cohort, MACE occurred significantly more frequently in high-risk patients compared to those in the low-risk group ($p=0,006$). In the ESC-SCORE cohort, no significant difference in MACE incidence was observed between the risk groups. However, the Kaplan-Meier curves for MACE-free survival differed significantly in both cohorts, with patients in the high-risk group showing a lower probability of MACE-free survival than those at lower risk.

Conclusion: In this retrospective study, a higher risk score – both ESC-SCORE and SCORE2/SCORE2-OP – was associated with an increased probability of MACE. Although these observations should be validated in a prospective setting, the use of such scores may help to improve pre-transplant cardiovascular risk stratification.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Chronische Niereninsuffizienz	6
1.2 Nierenersatzverfahren.....	9
1.3 Nierentransplantation.....	9
1.4 Kardiovaskuläres Risiko.....	11
1.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	12
1.5.1 Hypertonie	12
1.5.2 Diabetes mellitus	12
1.5.3 Dyslipidämie.....	13
1.5.4 Nikotinabusus	13
1.5.5 Adipositas	14
1.5.6 Eingeschränkte Transplantatfunktion	14
1.5.7 Inflammation	14
1.5.8 Anämie	15
1.5.9 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren	15
1.6 Kardiovaskuläre Erkrankungen	15
1.6.1 Herzinsuffizienz.....	15
1.6.2 Koronare Herzkrankheit	16
1.6.3 Zerebraler Insult	16
1.6.4 Pulmonale Hypertonie	17
1.6.5 Arrhythmie	18
1.7 Einschätzung des kardiovaskulären Risikos.....	19
1.7.1 EKG.....	20
1.7.2 Transthorakale Echokardiographie.....	20
1.7.3 Stress-Echokardiographie.....	21
1.7.4 Herz-CT	21
1.7.5 Myokardiale Perfusionsszintigraphie	23
1.7.6 Koronarangiographie	23
1.7.7 Offene Fragen der kardiovaskulären Risikoevaluation	24

1.8	Kardiovaskuläre Risikoscores	25
1.8.1	ESC-SCORE.....	26
1.8.2	SCORE2/SCORE2-OP	28
1.9	Ziele der Diplomarbeit.....	32
2	Material und Methoden	33
2.1	Patient*innenkollektiv	33
2.2	Datenerhebung.....	35
2.3	Berechnung von ESC-SCORE und SCORE2	36
2.4	Ethikkommissionsvotum	36
2.5	Statistik.....	36
3	Ergebnisse.....	38
4	Diskussion	45
4.1	Limitationen und Stärken	48
4.2	Fazit	48
5	Literaturverzeichnis	50

Abkürzungen und deren Erklärung

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	Harn-Albumin-Kreatinin-Quotient
ALERT	Assessment of LEscol in Renal Transplantation
AP	Angina pectoris
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
BMI	Body-Mass-Index
CACS	Koronararterien-Kalzium-Scores
CAG	Koronarangiographie
CALIBRA	Cardiovascular Literature-Based Risk Algorithm
CKD	Chronic Kidney Disease, chronische Niereninsuffizienz
CNI	Calcineurininhibitoren
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CRIC	Chronic Renal Insufficiency Cohort
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische-Angiographie
CV	kardiovaskulär
CVD	kardiovaskuläre Erkrankungen
DM	Diabetes Mellitus
DSE	Dobutamin-Stress-Echokardiographie
EBCT	Elektronenstrahltomographie
ECD	Expanded Criteria Donor, Spender*innen mit erweiterten Kriterien
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
ESC-SCORE	European Society of Cardiology-Systematic Coronary Risk Evaluation
ESKD	End Stage Kidney Disease, terminales Nierenversagen
ET	Eurotransplant
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HT	Hypertonie

HDL	High Density Lipoprotein
HI	Herzinsuffizienz
IL-6	Interleukin 6
INDANA	Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trials
ISCHEMIA-CKD	International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches - Chronic Kidney Disease
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
KTR	Kidney Transplant Recipients, Empfänger*innen einer Nierentransplantation
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVMi	linksventrikulärer Massenindex
MACE	Major Adverse Cardiac Event, schwerwiegendes kardiales Ereignis
MDCT	Multidetektor-CT
MI	Myokardinfarkt
mPAP	mittlerer pulmonaler arterieller Druck
MPS	Myokardiale Perfusionsszintigraphie
NSAR	Nicht-steroidale-Antirheumatika
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NTX	Nierentransplantation
PAE	Pulmonalarterienembolie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PH	Pulmonale Hypertonie
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
PTDM	Post-Transplantation Diabetes Mellitus
PTXA	Post-Transplantationsanämie
SCD	Standard Criteria Donor, Spender*innen mit Standardkriterien
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SCORE-OP	Systemic Coronary Risk Evaluation-Older Persons
SCORE2	Systematic Coronary Risk Evaluation 2
SCORE2-OP	Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons
SGLT2	Sodium glucose linked transporter 2

STEMI	ST-Hebungsinfarkt
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
zAVK	zentrale arterielle Verschlusskrankheit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CKD Einteilung der KDIGO.....	7
Abbildung 2: ESC-SCORE Tabelle für Populationen mit hohem CV-Risiko.....	27
Abbildung 3: Einteilung der Länder nach CV-Risiko.....	29
Abbildung 4: SCORE2 Tabelle für Länder mit moderatem CV-Risiko	30
Abbildung 5: Auswahl des Studienkollektivs für die Berechnung des ESC-SCORE.....	33
Abbildung 6: Auswahl des Studienkollektivs für die Berechnung des SCORE2	34
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für MACE nach Risikogruppen bei der ESC-SCORE Kohorte (links) und der SCORE2 Kohorte (rechts)	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikoeinteilung Ergebnis nach Alter bei SCORE2/SCORE2-OP.	31
Tabelle 2: Baseline-Charakteristika der ESC-SCORE Kohorte.....	38
Tabelle 3: Medikamenteneinnahme der ESC-SCORE Kohorte.....	39
Tabelle 4: Renale Grunderkrankungen der ESC-SCORE Kohorte.....	39
Tabelle 5: Outcome der ESC-SCORE Kohorte.....	40
Tabelle 6: Baseline-Charakteristika der SCORE2 Kohorte	41
Tabelle 7: Medikamenteneinnahme der SCORE2 Kohorte	42
Tabelle 8: Renale Grunderkrankungen der SCORE2 Kohorte.....	42
Tabelle 9: Outcome der SCORE2 Kohorte	43

1 Einleitung

1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease, CKD) wird laut der aktuellen Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Leitlinie als seit mindestens 3 Monaten vorliegende Abweichungen in Struktur und Funktion der Nieren, mit gesundheitlichen Auswirkungen, definiert. Diagnosekriterien sind eine Abnahme der Nierenfunktion und/oder das Vorliegen einer Funktionsstörung der Nieren über mindestens drei Monate (1). Als Marker für die Nierenfunktion wird die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) verwendet. Darunter versteht man die Menge an Blut, die pro Zeiteinheit durch die Glomeruli gefiltert wird (2). Ab einer GFR < 60 ml/min pro 1.73 m² wird von einer verminderten Nierenfunktion gesprochen. Die GFR kann nicht direkt gemessen, jedoch über die Clearance eines exogenen Filtrationsmarkers bestimmt werden. Die renale Clearance entspricht dem Volumen, das pro Zeiteinheit von dem Marker geklärt wird. Zur Bestimmung wird der Marker als Bolus injiziert und danach seine Konzentration in Blutplasma und Urin gemessen. Der Filtrationsmarker sollte idealerweise inert sein, nicht an Plasmaproteine binden und rein glomerulär, ohne tubuläre Reabsorption, ausgeschieden werden. Als Goldstandard wird Inulin betrachtet. Die GFR-Bestimmung mittels exogenem Marker ist jedoch aufwändig und teuer, weshalb in der Praxis meist ein endogener Marker verwendet wird. Auf Basis der Konzentration des endogenen Markers im Blut wird mit einer Formel eine geschätzte GFR (eGFR) berechnet. Kreatinin und Cystatin C werden in der klinischen Praxis häufig als Marker eingesetzt, wobei die Berechnung der eGFR auf Basis einer Kombination der beiden Marker zu präferieren ist (1, 3, 4). Eine renale Funktionsstörung äußert sich häufig durch Albuminurie (Harn-Albumin-Kreatinin-Quotient [ACR] > 30 mg/g). Weitere Marker sind persistierende Hämaturie, abnormes Urinsediment, tubuläre Störungen, pathologische Nierenhistologie oder Strukturänderungen in der Bildgebung (1, 5).

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Abbildung 1: CKD Einteilung der KDIGO.

übernommen von Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2024 (1)

Grün: niedriges Risiko, Gelb: moderat erhöhtes Risiko, Orange: hohes Risiko, Rot: sehr hohes Risiko (CKD: Chronic Kidney Disease; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes)

Zur Quantifizierung wird die CKD anhand der GFR in 5 Kategorien (G1-G5) und anhand der Albuminurie in 3 Kategorien (A1-A3) eingeteilt, siehe Abbildung 1 (1). Bei ersterer Einteilung entspricht G1 einer normalen GFR von über 90 ml/min pro 1.73 m² und G5 einem terminalem Nierenversagen, auch als End-Stage Kidney Disease (ESKD) bezeichnet, bei einer GFR kleiner 15 ml/min pro 1.73 m². Ein ACR <30 mg/g entspricht Kategorie A1, und somit normaler bis leicht erhöhter Albuminausscheidung bei Einteilung nach Albuminurie-Grad. Ab einem ACR > 300 mg/g spricht man von Kategorie A3 mit deutlich erhöhter Albuminausscheidung (1, 6, 7). Oft sind Patient*innen mit CKD lange symptomlos und werden primär anhand auffälliger Nierenfunktionsparameter bei Vorsorgeuntersuchungen identifiziert (3). Mit fortschreitender Krankheit und dadurch abnehmender Nierenfunktion kommt es durch die Akkumulation harnpflichtiger Substanzen zu urämischen Symptomen (1). Die am häufigsten berichteten Symptome sind Fatigue, verminderte Mobilität, Knochen- und Gelenkschmerzen, Somnolenz, Insomnie, sexuelle Dysfunktion, Pruritus sowie Muskelkrämpfe (8). Bei fortgeschrittener CKD treten typischerweise Begleiterkrankungen

wie Hypertonie (HT), Anämie, Dyslipidämie, Störungen im Mineral- und Knochenstoffwechsel, Hyperkaliämie und Azidose auf (1). Die Prävalenz der CKD wird auf 3-18% aller Menschen weltweit geschätzt, wobei Menschen in niedrigeren sozialen Schichten, sowie ältere Menschen, am stärksten betroffen sind (6, 9, 10). Zahlreiche Erkrankungen begünstigen die Entstehung einer CKD. HT und Diabetes mellitus (DM) sind die weltweit häufigsten Ursachen (3). Des Weiteren können genetische Erkrankungen wie eine polyzystische Nierenkrankheit, das Alport Syndrom und die Sichelzellenanämie zu einer CKD führen, wenngleich sie lediglich für einen kleineren Teil der Erkrankungen verantwortlich sind. Obstruktionen des Urogenitaltrakts, nephrotoxische Medikamente wie etwa Nicht-steroidale-Antirheumatika (NSAR) und – insbesondere in Asien und Afrika – auch herbale Arzneimittel, können ebenfalls potenziell eine Nierenschädigung verursachen. Zudem spielen Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes und systemische Infektionen (Humanes Immundefizienz-Virus, Hepatitis B, Hepatitis C) eine Rolle in der Entstehung der CKD (1, 3, 6). Das Ziel der Behandlung von Patient*innen mit CKD ist eine Verlangsamung der Progression, sowie die Prävention und Behandlung von Komplikationen (11). Wichtig ist, hierbei besonders auch Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) zu berücksichtigen, da Patient*innen mit CKD deutlich häufiger an den Folgen von kardiovaskulären (CV) Ereignissen versterben, als eine ESKD zu entwickeln (3). Zu den Grundlagen der CKD-Behandlung gehört die strenge Blutdruck-Kontrolle. Hierfür wird neben der Einleitung von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine Beschränkung des täglichen Natriumchlorid-Konsums auf unter 5g empfohlen (12). Aufgrund des hohen CV-Risikos sollte des Weiteren bei allen Patient*innen über 50 Jahren eine Statintherapie begonnen werden, auch wenn diese keine erhöhten Cholesterinwerte aufweisen (1). Eine weitere Therapieempfehlung ist das Beibehalten einer normalen Proteineinnahme von 0.8 g/kg Körpergewicht, größere Mengen sollten vermieden werden (1). Bei Patient*innen mit DM ist je nach individuellen Faktoren ein HBA1c von <6.5% bis <8,0% anzustreben. Eine Behandlung mit Metformin und Natrium glucose linked transporter 2 (SGLT2)-Inhibitoren ist die Firstline-Therapie bei DM Typ 2 (13). SGLT2-Inhibitoren verlangsamen zusätzlich die CKD-Progression bei Patient*innen mit und ohne DM und können so auch bei letzteren eingesetzt werden (14). Zudem sollte Anwendung von potenziell nephrotoxischen Substanzen wie NSARs, bestimmten herbalen Arzneimitteln und iodhaltigem Kontrastmitteln vermieden werden (6, 11).

1.2 Nierenersatzverfahren

Trotz optimaler Behandlung der CKD kann es infolge der Progression der Erkrankung bis zum ESKD kommen. An diesem Punkt kann die Prognose nur noch durch Nierenersatzverfahren, also durch Dialyse oder Nierentransplantation (NTX), verbessert werden (15). Ob und wann diese eingeleitet werden sollen, ist nicht durch eine bestimmte GFR oder anderer Laborwerte definiert, sondern sollte symptomorientiert evaluiert werden. Nicht ausreichend beherrschbare metabolische- und Volumenentgleisungen, sowie schwere urämische Symptome stellen Indikationen für das Einleiten von Nierenersatzverfahren dar (16). Ab einer GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ sollte eine Aufklärung über alle möglichen Nierenersatzverfahren erfolgen (17). Die beste Therapieoption für ESKD ist in den meisten Fällen die NTX (18). Da aber die Verfügbarkeit von Spenderorganen limitiert ist, oder die Voraussetzungen für eine Transplantation von Patient*innen nicht erfüllt werden, wird bei vielen Patient*innen eine Dialyse eingeleitet. Hierbei stehen Hämodialyse und Peritonealdialyse zur Verfügung. Das Outcome ist bei beiden Dialysemodalitäten ähnlich und welche in konkreten Fällen gewählt wird, sollte vorrangig auf dem Wunsch der jeweiligen Patient*innen basieren (19).

1.3 Nierentransplantation

Die NTX ist im Vergleich zur chronischen Dialyse mit einer niedrigeren Mortalität, einer höheren Lebensqualität, sowie niedrigeren Kosten für das Gesundheitssystem assoziiert (20). Eine Metaanalyse von 18 Studien, die des Überleben von Patient*innen nach NTX (Kidney Transplant Recipients = KTR) mit denjenigen, die weiterhin dialysiert wurden, verglichen, zeigte ein 55% geringeres Langzeitmortalitätsrisiko für die Transplantationskohorten (21). Eine ältere Studie zeigte einen Lebenszeitgewinn von 3 bis 17 Jahren durch die NTX, je nach Altersgruppe (22). Laut KDIGO Leitlinie sollten alle Patient*innen mit CKD G4 bis G5 (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) über die Möglichkeit der NTX aufgeklärt und bezüglich ihrer Eignung evaluiert werden (17). Bei der NTX-Evaluation werden die Patient*innen auf ihre Komorbiditäten und Operationstauglichkeit untersucht und können bei Freigabe auf der NTX-Warteliste gelistet werden. Absolute Kontraindikationen für eine Listung zur NTX sind schwere, nicht ausreichend behandelbare kardiale und pulmonale Vorerkrankungen, ein aktives Malignom, aktive Infektion, Drogenabusus und schwere psychiatrische Erkrankungen (23). Die NTX-Evaluation sollte bestenfalls schon vor Start einer Dialyse erfolgen (17). So soll eine möglichst frühzeitige

NTX ermöglicht werden. Ziel ist es, die Dialysedauer kurz zu halten, da chronische Dialyse mit zahlreichen Komorbiditäten assoziiert ist. Idealerweise kann die Transplantation auch präemptiv, also schon vor Dialyseeinleitung, durchgeführt werden. Jedoch findet nur bei einem geringen Anteil der Transplantationspatient*innen eine frühe (innerhalb von 12 Monaten nach Dialyseeinleitung) bzw. präemptive NTX statt. In Österreich waren es 2009 3,7% aller ESKD-Erkrankten. Gründe dafür sind etwa fehlende (Lebend-)Spenden, späte ESKD-Diagnose und verzögerte NTX-Evaluation (24, 25). Bei Nierenspenden wird zwischen Lebendspenden und postmortem Spenden unterschieden. Postmortem Spenden stammen entweder von Spendern, die für Hirntod erklärt wurden oder – seit neuerem – auch von kardiovaskulär Toten (26). Das beste Outcome kann bei Lebendspenden erreicht werden. Diese machen in Europa etwa ein Drittel aller Nierenspenden aus (23, 27). Da die Nachfrage nach Spenderorganen deutlich höher ist als das Angebot, werden auch Nieren von Spender*innen mit erweiterten Spenderkriterien, die sogenannten „expanded criteria donor“ (ECD) angenommen. Als ECD definiert sind alle Spender*innen mit einem Alter über 60 Jahren, bzw. Spender*innen über 50 Jahren mit mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren: HT, Serumkreatinin >1,5 mg/dL oder Zerebralinsult als Todesursache (28). Im Vergleich zur NTX mit Nieren von Spender*innen, welche die Standardkriterien erfüllen (standard criteria donor = SCD), sind NTX mit ECD-Organen mit einem höheren Risiko für Transplantatversagen und höherer Mortalität verbunden (29). Sobald ein Spenderorgan verfügbar ist, muss dieses einer passenden Empfänger*in zugeteilt werden. Während die Organisation von Lebendspenden über das jeweilige Transplantationszentrum selbst erfolgt, wird die Zuteilung von postmortem Spenden in Österreich über Eurotransplant (ET) durchgeführt. ET ist ein Zusammenschluss von 8 Ländern (Niederlande, Belgien, Luxemburg, Österreich, Deutschland, Slowenien, Kroatien, Ungarn), innerhalb derer die Spenderorgane anhand eines Punktesystems – dem ET Kidney Allocation System (ETKAS) – verteilt werden (30). ETKAS vergleicht verschiedene Merkmale von Spender*innen und Empfänger*innen, für die Patient*in mit der höchsten Punktezahl wird dem zuständigen Transplantationszentrum das Organ angeboten. Die Ziele von ET sind eine Verkürzung der Wartelistenzeit und ein möglichst gutes Transplantat-Überleben (31). Nach erfolgreicher NTX muss eine lebenslange Immunsuppressionstherapie eingeleitet werden, um eine Abstoßung des Transplantats zu verhindern (32). Des Weiteren sind monatlich bis jährlich Untersuchungen nötig, um die Transplantatfunktion zu monitorisieren und Komplikationen durch Komorbiditäten vorzubeugen. Serumkreatinin-Bestimmung, Urinkontrolle, DM-Screening, Blutdruckkontrolle und Blutlipidkontrolle sollten regelmäßig durchgeführt und

etwaige Pathologien behandelt werden. Aufgrund einer zwei- bis dreimal so hohen Inzidenz von Malignomen bei KTR im Vergleich zur restlichen Bevölkerung sind regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen durchzuführen (32, 33). Am häufigsten kommt es nach NTX zum Auftreten von Hautkrebs, Nierenzellkarzinomen und Posttransplantationslymphomen (32). Neben Malignomen gehören infektiöse Erkrankungen und CVD zu den führenden Todesursachen nach NTX und sollten ebenfalls schnellstmöglich erkannt und behandelt werden (33, 34). Ein weiteres Problem nach NTX ist das Versagen des Transplantats. Innerhalb eines Jahrzehnts nach NTX tritt dies bei etwa 40% der KTR auf. Ursächlich ist häufig eine chronische Abstoßung in Folge unzureichender Immunsuppression oder eine schlechte Adhärenz der Patient*innen. Auch ein Wiederauftreten der ursprünglichen Nierenkrankheit ist möglich (35). Kommt es wieder zum kompletten Verlust der Nierenfunktion, wird erneut ein Nierenersatzverfahren (Dialyse oder Re-Transplantation) benötigt. Immerhin 15% aller KTR hatten bereits eine vorherige NTX. Somit trägt das Transplantatversagen zur hohen Nachfrage von Spendernieren bei (36).

1.4 Kardiovaskuläres Risiko

CVD ist die häufigste Todesursache bei Patient*innen mit CKD. Nach einer NTX sinkt das CV-Risiko zwar, aber auch bei KTR sind CV-Komplikationen die führende Todesursache bei funktionierendem Transplantat und zudem eine häufige Ursache von Transplantatverlust (37, 38). KTR haben ein 50-Mal so hohes jährliches Risiko, CV-Komplikationen zu erleiden, im Vergleich mit der Normalbevölkerung (39). Typischerweise treten bei diesen Patient*innen koronare Herzkrankheit (KHK), HI, Herzrhythmusstörungen und pulmonale HT (PH) auf (40, 41). Ein Grund für das große CV-Risiko ist die ausgeprägte Prävalenz klassischer CV-Risikofaktoren: Hypertension, Dyslipidämie, DM, Adipositas und Nikotinabusus sind in dieser Patient*innengruppe stark vertreten (42). Hinzukommen noch NTX-spezifische Risikofaktoren, wie etwa die Immunsuppression und das damit verbundene erhöhte Infektrisiko. Außerdem wirkt sich die immunsuppressive Therapie begünstigend auf die Entwicklung und Progression atherosklerotischer Faktoren aus (38, 43). Auf einige Risikofaktoren wird im Folgenden genauer eingegangen.

1.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

1.5.1 Hypertonie

HT verursacht renale Schäden und eine verringerte Nierenfunktion begünstigt wiederum die Entstehung von HT, somit sind beide Krankheiten eng verknüpft (44). Nach erfolgreicher NTX ist die Prävalenz der HT weiterhin hoch, 50% bis 80% aller KTR sind Hypertoniker (43). Gleichzeitig ist die HT einer der größten Risikofaktoren zur Entstehung einer CVD und zusätzlich mit verkürzter Transplantat-Lebenszeit assoziiert (45). Eine Post-hoc Analyse der Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT)-Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen höherem systolischem Blutdruck und Auftreten von CVD in einer Population von 3474 KTR (46). Mögliche Gründe für eine HT nach NTX sind unter anderem Nierenarterienstenose, HT der Nierenspende*in, chronische Transplantatdysfunktion, sowie Nebenwirkungen der Immunsuppression. Letztere treten insbesondere bei der Anwendung von Glukokortikoiden und Calcineurininhibitoren (CNI) auf (47). Der blutdrucksteigernde Effekt der Glukokortikoide ist dosisabhängig. Sie erhöhen einerseits die Sensitivität für Vasokonstriktoren und aktivieren zusätzlich die Mineralkortikoidrezeptoren partiell, was zu einer erhöhten Salz- und Wasserretention führt. Bei einer niedrigdosierten Therapie scheint der Effekt jedoch vernachlässigbar zu sein. CNI, als Grundpfeiler der immunsuppressiven Therapie, wirken sich ebenfalls über verschiedene Mechanismen, wie der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und der Erhöhung des Sympathikus- und vaskulären Tonus, auf die Entstehung von post-Transplant HT aus (45).

1.5.2 Diabetes mellitus

Das Vorliegen von DM führt zur Verdopplung bis Verfünffachung des CV-Risikos. Das gilt sowohl für vor der NTX bereits vorhandenen DM als auch für Post-Transplantation Diabetes mellitus (PTDM) (40). Die Prävalenz des PTDM wird 3 Jahre nach NTX auf 10-30% geschätzt (48). Traditionelle DM Risikofaktoren wie Alter, Adipositas und familiäre Prädisposition spielen auch bei der Entstehung von PTDM eine Rolle. Dazu kommen transplantationsspezifische Faktoren wie diabetogen wirkende Immunsuppressiva (CNI, Glukokortikoide), Infektionen (Cytomegalievirus, Hepatitis C) oder Hypomagnesiämie (49, 50). Ein bereits vor der NTX bestehender DM scheint das CV-Risiko stärker zu beeinflussen als ein erst danach neu entwickelter. Dies könnte daran liegen, dass auch die langfristigen negativen Auswirkungen auf den Körper in diesem Fall bereits länger bestehen. (51). Die Therapie von DM bei KTR gestaltet sich aufgrund Interaktionen zwischen Antidiabetika und

Immunsuppressiva sowie eventuell persistierender Nierenfunktionsstörung schwierig (49, 50).

1.5.3 Dyslipidämie

Die Dyslipidämie betrifft etwa 60 % der KTR und ist damit eine der wichtigsten CV-Risikofaktoren. Sie liegt häufig schon vor der NTX vor und persistiert, aber auch danach kann es aufgrund von transplantationsspezifischen Faktoren zu einem Neuauftreten kommen (52, 53). Etwa haben Patient*innen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion viele Einschränkungen in ihrer Ernährung, welche nach NTX entfallen. Dies führt dazu, dass KTR häufig vermehrt fett- und fructosereicher Nahrungsmittel konsumieren, welche Übergewicht und Hyperlipidämie begünstigen. Des Weiteren führen viele KTR, etwa aufgrund (unbegründeter) Ängste vor negativen Auswirkungen von Sport auf das Transplantat, eine inaktive Lebensweise, die sich ungünstig auf den Lipidstoffwechsel auswirkt. Ein besonders wichtiger Faktor bei der Entstehung von Dyslipidämien nach NTX ist die Immunsuppression. Über verschiedene Mechanismen führen sie zu einer Hyperlipidämie. Eine Optimierung der Ernährung und körperlichen Aktivität sowie die medikamentöse Therapie der Dyslipidämien mittels Statinen sind sinnvolle Maßnahmen (54, 55).

1.5.4 Nikotinabusus

Rauchen beschleunigt den Verlauf der CKD und erhöht die Gefahr, eine ESKD zu entwickeln. Trotz starker Empfehlungen zur Nikotinkarenz, insbesondere bei Nierenerkrankten und KTR, rauchen etwa bis zu 25% der Wartelistenkandidat*innen und nur 10% davon hören nach NTX auf. Raucher*innen haben ein stark erhöhtes CV-Risiko, etwa ist das KHK Risiko um 90% höher, sowie schlechteres Transplantatüberleben. Das Mortalitätsrisiko nach NTX ist bei Rauchern mehr als doppelt so hoch. Das Outcome ist schlechter, je mehr pack-years geraucht wurden. Eine mindestens 5-jährige Nikotinkarenz vor der Transplantation führt zu einem verbesserten CV-Outcome und ist deshalb dringend anzustreben (56). KTR, die rauchen, haben zudem ein mehr als doppelt so hohes Risiko ein Malignom zu entwickeln. Die KDIGO empfiehlt daher bei Patient*innen mit mindestens 30 pack-years ein jährliches Screening auf Lungenkrebs mittels Computertomographie (CT). Außerdem sollte allen potenziellen KTR ein Programm zur Raucherentwöhnung angeboten werden (17).

1.5.5 Adipositas

Die steigende Prävalenz von Adipositas in der Bevölkerung ist auch bei CKD-Patient*innen zu verzeichnen (57). Die NTX ist bei adipösen Patient*innen mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert, weshalb diese häufig nicht auf die Transplantationswarteliste gesetzt werden (58). Oft kommt es auch nach einer NTX zu einer Gewichtszunahme. Unter anderem geschieht dies als Begleiterscheinung der immunsuppressiven Therapie, aber auch durch gehobenes Wohlbefinden, erhöhten Appetit und die Aufhebung von Ernährungseinschränkungen in Folge der verbesserten Nierenfunktion. Durch die bekannten negativen Auswirkungen von Adipositas auf weitere kardiale Risikofaktoren zeigt sich bei den Betroffenen eine Erhöhung des CV-Risikos. Adipöse KTR haben zudem eine erhöhte Mortalität und verkürzte Transplantat-Lebenszeit (59).

1.5.6 Eingeschränkte Transplantatfunktion

So wie in der Normalbevölkerung ist auch bei KTR eine verschlechterte Nierenfunktion, gemessen etwa in Form niedriger eGFR bzw. erhöhtem Serumkreatinin, mit einem gesteigertem CV-Risiko verknüpft. Meier-Kriesche et al zeigte einen deutlichen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen höherem Serumkreatinin ein Jahr nach NTX und CV-Mortalität. Es gilt: Je niedriger die eGFR, desto größer ist das CV-Risiko (60). Weiner et al. beschrieben ebenfalls eine Assoziation zwischen niedriger eGFR und CV-Risiko (61). Eine weitere Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen erhöhter Albuminurie als Hinweis auf Dysfunktion des Transplantats und erhöhtem CV-Risiko (62). Erklärt werden können diese Assoziationen durch die Wirkung verschlechterter Nierenfunktion auf die Entstehung weiterer CV-Risikofaktoren: durch verschiedene Mechanismen führt sie etwa zu Hypertension, Hyperglykämien und Dyslipidämien (40).

1.5.7 Inflammation

Erhöhte Entzündungsparameter wie C-Reaktives Protein (CRP) und Interleukin 6 (IL-6) stehen in Verbindung mit erhöhtem CV-Risiko, da sie eine Rolle bei der Atherogenese spielen (63). Bei fortgeschrittener CKD sind häufig erhöhte Entzündungswerte vorhanden, die sich normalerweise innerhalb von zwei Monaten nach NTX normalisieren. Bei einem Teil der KTR bleibt jedoch eine geringgradige Inflammation bestehen. Heldal et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Entzündungswerten zehn Wochen nach NTX und Mortalität (64). Abedini et al. fanden eine Assoziation von erhöhtem CRP und IL-6 mit CV-Ereignissen bei KTR (65).

1.5.8 Anämie

Häufig entwickeln KTR infolge der NTX eine Anämie (Posttransplantationsanämie=PTXA). Die Inzidenz schwankt je nach zeitlichem Abstand zur NTX zwischen 20-51%, mit sinkender Häufigkeit im Verlauf (66, 67). Auslösende Faktoren der PTXA sind beispielsweise Eisenmangel, eingeschränkte Transplantatfunktion und verminderter Erythropoetinproduktion. In Folge der PTXA haben betroffene KTR ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von HI und Linksventrikulärer Hypertrophie (LVH), sowie eine allgemein gesteigerte Mortalität (68).

1.5.9 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren

Es sind noch zahlreiche weitere Faktoren, welche die Entstehung von CVD begünstigen, bekannt. Etwa ist eine längere Dialysezeitspanne vor Transplantation mit höherer CV-Mortalität vergesellschaftet (60). Des Weiteren ist die atherogene Aminosäure Homocystein, welche bei sinkender eGFR vermehrt im Blut auftritt, mit einer erhöhten Rate an CV-Ereignissen assoziiert (69, 70).

1.6 Kardiovaskuläre Erkrankungen

1.6.1 Herzinsuffizienz

Die European Society of Cardiology (ESC) definiert die Herzinsuffizienz (HI) als Syndrom, welches typische Symptome und eventuell klinische Auffälligkeiten beinhaltet. Kardinalsymptome der HI sind Dyspnoe, Knöchelödeme und Fatigue. Bei der klinischen Untersuchung können etwa eine Stauung der Jugularvenen oder pulmonale Rasselgeräusche festgestellt werden. Die Entstehung der HI kann auf organische und/oder funktionelle Störungen des Herzens zurückgeführt werden. Es kommt zur intrakardialen Drucksteigerung bzw. zur Verminderung des Herzminutenvolumens und so zur inadäquaten Sauerstoffversorgung des Körpers während Aktivität oder auch in Ruhe. Die Einteilung der HI erfolgt typischerweise anhand der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) (71). CKD-Patient*innen mit ihren vielfältigen CV-Risikofaktoren sind stark betroffen: HI und verminderte Nierenfunktion bedingen und verstärken sich gegenseitig. Etwa 17-21% der Patient*innen mit CKD entwickeln im Verlauf eine HI (72). Eine verringerte LVEF ist bei CKD-Erkrankten mit einer gesteigerten Mortalität assoziiert (73). Im Vergleich zu HI-Betroffenen ohne CKD zeigte sich bei hämodialysierten Patient*innen laut einer Studie von Banerjee et al. ein deutlich schlechteres Outcome, mit einer 5-Jahres Überlebensrate von nur

12,5% (74). Nach NTX ist eine Verbesserung der LVEF zu vermerken (75, 76). Aber auch bei KTR gehört HI zu den häufigsten CV-Ursachen für eine Hospitalisierung (77). Außerdem führt sie zu einer erhöhten Mortalität nach NTX (78).

1.6.2 Koronare Herzkrankheit

Die KHK ist eine atherosklerotische Erkrankung mit Stenose der Koronararterien, die durch den gestörten Blutfluss zur Myokardischämie führt. Sie manifestiert sich klinisch meist zuerst als Angina pectoris (AP), mit in die Umgebung ausstrahlendem, substernalem Druckgefühl. Weitere mögliche Erscheinungsformen sind der Myokardinfarkt (MI) oder plötzliche Herztod (79, 80). Jede fünfte Person in Europa verstirbt in Folge einer KHK und sie ist damit hier die häufigste Todesursache (81). Mit niedriger GFR als CV-Risikofaktor, zusätzlich zur hohen Prävalenz an traditionellen Risikofaktoren, sind CKD-Patient*innen besonders stark von KHK betroffen (82). Außerdem ist die Prognose der KHK bei vorliegender CKD schlechter als bei Nierengesunden (83, 84). Bei CKD-Patient*innen fehlen zudem häufig die typischen Symptome einer KHK. Im Falle eines MI präsentieren sie sich weniger oft mit Brust-, Arm-, oder Schulterschmerzen, jedoch häufiger mit Dyspnoe im Vergleich zu Nierengesunden (85, 86). Nach NTX tritt die KHK weiterhin häufig auf (87). Die Analyse einer nationsweiten medizinischen Datenbank in Frankreich mit über drei Millionen Patient*innen zeigte innerhalb von 5 Jahren nach NTX eine MI-Inzidenz von 5,7% und damit ein 45% höheres MI-Risiko als bei der nicht nierentransplantierten Vergleichspopulation. KTR waren zum Zeitpunkt des MI durchschnittlich jünger, aber hatten mehr Risikofaktoren (z.b. HT, DM) als nicht Nierentransplantierte. Außerdem zeigte sich bei den nierentransplantierten MI-Patient*innen eine höhere Mortalität im Vergleich mit den anderen MI-Patient*innen (88). Bei KTR ist die Inzidenz von Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) höher als jene eines ST-Hebungsinfarkt (STEMI). Agrawal et al. fanden 2011 ein Verhältnis von 3:1 zwischen den beiden Krankheitsbildern. Als Gründe dafür werden die besseren präventiven Maßnahmen für STEMI und die Fortschritte in der Troponin-Bestimmung vermutet (89).

1.6.3 Zerebraler Insult

Bei einem zerebralen Insult kommt es meist zum akutem Auftreten fokaler neurologischer Ausfälle, welche über 24 Stunden oder bis zum Tod anhalten. Auch ein asymptomatischer Verlauf, der nur durch entsprechende Bildgebung auffällt, ist möglich. Es sind zwei Arten des zerebralen Insults bekannt: der ischämische und der hämorrhagische Insult (90). Die

häufigste Ursache für einen ischämischen Insult ist eine Embolie infolge von Thrombusbildung bei Vorhofflimmern (VHF). Eine Atherosklerose der A. carotis interna, A. basilaris oder intrakranieller Gefäße gehört ebenfalls zu den typischen Auslösern für einen ischämischen Insult. Durch den eingeschränkten Blutfluss kommt es zur Ischämie in den betroffenen Hirnregionen und wird diese nicht behoben folgt eine Gewebsschädigung (91). Vom zerebralen Insult abzugrenzen ist die transitorische ischämische Attacke (TIA). Darunter versteht man typischerweise nur wenige Minuten bis eine Stunde andauernde, reversible, neurologische Ausfälle aufgrund von Gehirn-, Retinal- oder Rückenmarksischämie. Bei einer TIA liegt jedoch keine Gewebsschädigung vor. Sie ist ein Warnsignal für einen drohenden ischämischen Insult (92). Der zerebrale Insult ist weltweit die zweithäufigste Todesursache und bei 15% der Betroffenen bleibt im weiteren Verlauf eine Beeinträchtigung bestehen (93, 94). Patient*innen mit HT, Hypercholesterinämie, Stenose der Karotiden und VHF sind besonders gefährdet einen zerebralen Insult zu erleiden. Weiters erhöhen Rauchen, DM und Alkoholkonsum das Risiko. Liegt eine CKD vor, so ist ebenfalls mit einem deutlich erhöhtem Risiko zu rechnen. Masson et al. ermittelten in einer großen australischen ESKD-Population eine 3-Mal höhere Wahrscheinlichkeit einen Insult zu erleiden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Bei jüngeren und weiblichen Proband*innen wurde eine besonders starke Steigerung des Risikos festgestellt (95). Als Ursache dafür wird einerseits die höheren Prävalenz von VHF bei ESKD-Patient*innen, aber auch die Hämodialyse vermutet. Während dieser kommt es zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses und somit zur Prädisposition für einen Insult (96). KTR haben ebenfalls eine höhere Inzidenz des zerebralen Insults. Eine neuseeländische Studie ermittelte ein 4-Fach so hohe Insult-Mortalität verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Bei vorbekannter CVD und Transplantatversagen wurde ein besonders hohes Risiko festgestellt (97).

1.6.4 Pulmonale Hypertonie

Als PH klassifiziert man einen mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) >20 mmHG in Ruhe. Am häufigsten wird die PH durch Linksherzerkrankungen verursacht, weitere mögliche Auslöser sind unter anderem pulmonale Vaskulopathie, pulmonale Erkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und pulmonalarterielle Okklusion in Folge einer Pulmonalarterienembolie (PAE) (98). Die charakteristischen Leitsymptome einer PH sind Belastungsdyspnoe, Fatigue, Palpitationen, Synkopen oder auch Hämoptysen (99, 100). Im Verlauf der Krankheit kommt es zur Rechtsherzbelastung und die

Patient*innen versterben häufig an progressiver Rechtsherzinsuffizienz (101). CKD-Erkrankte sind gehäuft von PH betroffen. Die Prävalenz der PH bei Personen mit schwerer CKD an der Hämodialyse liegt zwischen 12-49% (98, 102). Ein Grund dafür ist unter anderem die hohe Rate an HI bei CKD-Erkrankten, welche eine wichtige Ursache der PH ist (103). Andere mit PH assoziierte Erkrankungen wie COPD und PAE kommen bei CKD-Patient*innen ebenfalls gehäuft vor (104, 105). Nach NTX ist die PH weiterhin relevant, mit höherer Prävalenz bei Patient*innen mit längerer vorangegangener Dialysedauer. Die PH stellt einen Risikofaktor für den Funktionsverlust des Transplantats dar und ist mit erhöhter Mortalität assoziiert (106, 107)

1.6.5 Arrhythmie

Bei der kardialen Arrhythmie ist die normalerweise rhythmische elektromechanische Aktivität des Herzens gestört, wodurch es zu Unregelmäßigkeiten der Herzaktion kommt. Häufig berichten Patient*innen von Schwindelgefühl, Palpitationen und Fatigue (108). CKD-Erkrankte haben ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung kardialer Arrhythmien, am häufigsten sind sie von VHF betroffen. Laut KDIGO leiden 16-21% der nicht dialysierten Patient*innen, sowie bis zu 40% der Dialysepatient*innen an VHF (109). Als Gründe für diese hohe Prävalenz werden die große Anzahl an CV-Risikofaktoren, der veränderte Elektrolythaushalt und Myokardschäden infolge der Urämie und Volumenbelastung vermutet (110). CKD-Patient*innen mit VHF haben laut verschiedener Studien ein doppelt bis fünffach so hohes Risiko einen Insult, MI oder HI zu erleiden oder zu versterben als Nierenerkrankten ohne VHF (111, 112). KTR, die bereits vor der NTX mit VHF diagnostiziert wurden, haben schlechtere Transplantations-Outcomes. Eine Studie von Lenihan et al. zeigte bei KTR mit präexistentem VHF ein um 36% höheres Risiko für einen ischämischen Insult, sowie eine um 46% gesteigerte Mortalität. Transplantatversagen kam in dieser Patient*innengruppe ebenfalls gehäuft vor (113). Mögliche Ursachen sind neben den Patient*innencharakteristika (höheres Alter, komorbide CVD) das erhöhte Insultrisiko bei kombiniertem Vorliegen von CKD und VHF (114), sowie höhere Insult-Mortalität bei CKD-Betroffenen (115). In den ersten 3 Jahren nach NTX entwickeln auch etwa 7% der zuvor nicht betroffenen KTR VHF. Als prädisponierende Faktoren gelten laut Lentine et al. unter anderem langzeitige prätransplantäre Dialyse, bestehende KHK und hypertone Nierenerkrankung (110).

1.7 Einschätzung des kardiovaskulären Risikos

Der Bedarf an Spendernieren ist groß und die Verfügbarkeit begrenzt. Deswegen ist es wichtig, die vorhandenen Organe bestmöglich zu nutzen. Dazu gehört, das Risiko eines Transplantatversagens und Versterbens der KTR so gering wie möglich zu halten. Im Hinblick auf die hohe CV-Komplikationsrate nach NTX hat es sich etabliert Patient*innen im Rahmen der Evaluation zur Aufnahme auf die Transplantationswarteliste eingehend auf CVD zu untersuchen. Da die Wartezeit auf ein Spenderorgan oft lange ist, werden die Untersuchungen in regelmäßigen Abständen wiederholt, um Veränderungen zu detektieren (37). Durch die Evaluation soll das individuelle Risiko einer NTX bei den Patient*innen eingeschätzt und somit eine informierte Entscheidung für oder gegen die Operation ermöglicht werden. Fall nicht modifizierbare Risikofaktoren vorliegen, kann durch deren Erkennen die Vergabe einer der wenigen Spenderorgane an CV nicht geeignete Kandidat*innen vermieden werden. Weiters kann bei Feststellung von modifizierbaren Risikofaktoren durch gezielte Interventionen das CV-Risiko vermindert werden (116). Die prätransplantäre CV-Evaluation unterliegt regionalen Unterschieden und stützt sich aufgrund mangelnder Studien eher auf Meinungen von Expert*innen. Mögliche Untersuchungen beinhalten unter anderem 12-Kanal-Elektrokardiographie (EKG), Echokardiographie, nicht-invasive Stresstests und Computertomographische-Angiographie (CTA) (37). Laut der KDIGO Leitlinie zur prätransplantären Evaluation soll bei allen Patient*innen neben einer klinischen Untersuchung ein EKG geschrieben werden. Bei kardialen Auffälligkeiten sollte eine weiterführende Beurteilung durch Fachärzt*innen für Kardiologie erfolgen. Bei klinisch asymptomatischen Patient*innen, bei denen neben der CKD weitere Risikofaktoren für eine KHK vorliegen (z.B. DM) wird die Durchführung nicht-invasiver Untersuchungen zum KHK-Ausschluss empfohlen. Liegen portale HT, HI oder weitere Risikofaktoren für PH bzw. eine Dialysedauer von über zwei Jahren vor, sollten Betroffene eine transthorakale Echokardiographie (TTE) erhalten. Weitere nichtinvasive Tests wie die Stress Echokardiographie werden nicht explizit empfohlen, mit Hinweis auf deren eingeschränkte prognostische Bedeutung. Die KDIGO empfiehlt einen Ausschluss von der NTX-Warteliste, sollten nicht behandelbare schwere kardiale Erkrankungen vorliegen (17). In Österreich wurde 2007 von Expert*innen der österreichischen Transplantationszentren ein Konsensus zum Umfang der Transplantationsvoruntersuchungen veröffentlicht. Darin wurde festgelegt, dass bei allen potenziellen NTX-Kandidat*innen eine kardiale Anamneseerhebung, klinische

Untersuchung, EKG, Thorax-Röntgen und eine TTE durchgeführt werden sollten. Bei sehr hohem CV-Risiko sollte laut Konsensus unbedingt eine Koronarangiographie (CAG) als Prädiktor für CVD durchgeführt werden, außer es wird bei einer Koronar-CT mittels Elektronenstrahltomographie (EBCT) keine Verkalkung der Koronararterien festgestellt. Als Personen mit sehr hohem Risiko gelten in diesem Kontext Diabetiker, Patient*innen mit KHK in der Eigenanamnese und Patient*innen, die mehrere weitere CV-Risikofaktoren wie z.B. Alter >45 Jahre, Nikotinabusus und Dyslipidämie aufweisen (117).

1.7.1 EKG

Das EKG ist eine einfache und kostengünstige Untersuchung, bei der verschiedene kardiale Pathologien erkannt werden können: etwa LVH, verlängerte QT-Zeit und Schenkelblöcke. Bei Dialysepatient*innen werden Messungen durch die stark schwankenden Flüssigkeits- und Elektrolytwerte beeinflusst, was zu einer eingeschränkten Reproduzierbarkeit führt (118). Drei Studien, welche die Nützlichkeit des EKG in der KHK-Diagnostik bei CKD-Erkrankten untersuchten, berichteten kontroverse Ergebnisse. Die Sensitivität betrug, je nach Studie, zwischen 47 und 75%, die Spezifität zwischen 43 und 96%. Besonders die eher niedrige Sensitivität spricht für eine eingeschränkte Anwendbarkeit des EKG in der Risikoevaluation für KHK (119). Das Belastungs-EKG ist in der Allgemeinbevölkerung besser zur KHK-Diagnostik geeignet, bei Dialysepatient*innen ist es jedoch weniger effektiv als ein Ruhe-EKG. Mögliche Gründe dafür sind etwa vorbestehende EKG-Veränderungen, welche die KHK-typischen Zeichen im Belastungs-EKG maskieren können, sowie die verminderte Belastbarkeit dieser Patient*innen (120).

1.7.2 Transthorakale Echokardiographie

Mithilfe der TTE können Herzstruktur und -funktion beurteilt werden. Als Untersuchungsmethode ohne Kontrastmittel ist sie für CKD-Patient*innen gut geeignet, weitere Vorteile sind die gute Verfügbarkeit sowie die geringen Kosten. Jedoch ist die Qualität der Ergebnisse Untersucher*innen abhängig. TTE kann für die Diagnose der LVH verwendet werden. Hierfür wird das Verhältnis der linksventrikulären (LV) Masse zur Körperoberfläche der Patient*innen berechnet, was als LV-Massenindex (LVMI) bezeichnet wird (121). Die LVH ist ein häufiger Befund bei CKD-Erkrankten, persistiert häufig auch nach NTX und ist mit vermehrtem Vorkommen von CV-Ereignissen assoziiert (122, 123). Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der TTE ist die Beurteilung der LV-Funktion: Die LVEF, welche anhand des geschätzten enddiastolischen und endsystolischen LV-Volumens

berechnet wird, ermöglicht eine Evaluation der systolischen Herzaktion. Jedoch ist dies bei CKD-Patient*innen durch das häufige Vorliegen kardialer Erkrankungen und Strukturveränderungen fehleranfällig und führt zu falschen Ergebnissen (124). Mittels TTE können auch valvuläre Verkalkungen erkannt werden, eine Beurteilung des Ausmaßes ist auf diese Weise jedoch nicht möglich (121). Basierend auf der Messung des rechtsventrikulären systolischen Drucks kann außerdem die Einschätzung des mPAP im Rahmen der PH-Diagnostik erfolgen (124). Echokardiographische Auffälligkeiten finden sich bei vielen CKD-Patient*innen, jedoch wird der Nutzen der TTE in der prätransplantären Risikostratifikation von manchen Forschern angezweifelt. Eine Studie von Fitzpatrick et al. fand nur eine geringe Verbesserung bei Einbeziehung echokardiographischer Parameter, im Vergleich zur alleinigen Verwendung von demographischen-, klinischen- und Labordaten bei CKD-Erkrankten. Das liegt laut den Autoren vermutlich daran, dass letztere Daten bereits ähnliche prognostische Informationen liefern, wie die TTE. Den größten zusätzlichen prognostischen Wert hatten LV Masse, LVEF und LV Geometrie (125).

1.7.3 Stress-Echokardiographie

Bei der Stress-Echokardiographie wird eine TTE zuerst in Ruhe durchgeführt und dann erneut während bei den Patient*innen entweder pharmakologisch mittels Dobutamin-Infusion (Dobutamin-Stress-Echokardiographie = DSE), oder durch körperliche Betätigung eine kardiale Belastung erzeugt wird. Kommt es zu belastungsinduzierten Wandbewegungsstörungen, so deutet dies auf eine myokardiale Ischämie und damit eine KHK hin (126). Patient*innen mit fortgeschrittener CKD haben jedoch häufig Schwierigkeiten, die für die Untersuchung benötigten 85% des Maximalpulses zu erreichen. Zudem erschwert die bei dieser Patient*innengruppe häufig vorhandene LVH die Detektion von Wandbewegungsstörungen. Diese Faktoren führen zu einer verminderten Verlässlichkeit der Untersuchungsergebnisse (126). Eine systematische Review von Wang et al. zeigte eine moderate Sensitivität von 80% und Spezifität von 89% der DSE bei NTX-Kandidat*innen (127). Pathologische Ergebnisse bei der DSE sind mit erhöhter CV-Morbidität und Mortalität assoziiert (128).

1.7.4 Herz-CT

Zur Quantifikation koronarer Kalzifikationen werden Koronararterien-Kalzium-Scores (CACS) herangezogen. Es gibt verschiedene Methoden zur Berechnung von CACS, unter anderem den Agatston Score – welcher in der Praxis am häufigsten verwendet wird – oder

den Kalzium-Volumen-Score. Für die Bestimmung können EBCT und Multidetektor-Computertomographie (MDCT) eingesetzt werden. EBCT war früher die Untersuchungsmethode der Wahl und wird auch im Konsensus der Österreichischen Transplantationsgesellschaften für die NTX-Evaluation empfohlen, inzwischen wird jedoch die MDCT bevorzugt eingesetzt. Bei diesen Untersuchungen werden mit dem EKG synchronisierte, axiale Schnitte der Herzregion aufgenommen. Für die Aufnahmen ist keine Kontrastmittelgabe nötig, wodurch eine Anwendung bei CKD-Erkrankten unbedenklich ist, zudem ist die erforderliche Strahlendosis meist niedrig. Bei den Untersuchungen stellen sich Verkalkungen als hyperdense Areale dar. Für die Berechnung des Agatston Score wird die Fläche der Verkalkung mit einem Faktor, der von der Härte des Kalzium abhängt, multipliziert. Ein höhere Score ist mit erhöhtem Risiko eines schwerwiegenden kardialen Ereignisses (MACE – major adverse cardiac event) verbunden und so für die CV-Risikostratifizierung geeignet (117, 129). Die Anwendung bei CKD-Erkrankten ist jedoch umstritten. Das Hauptproblem ist die schwache Korrelation zwischen CACS und dem Schweregrad der Koronarstenose in der CAG bei ESKD-Patient*innen. Zwar ist auch in der CKD-Population ein höherer CACS mit KHK verbunden, jedoch ist der Grenzwert, ab dem diese Assoziation auftritt, höher. Generell haben CKD-Patient*innen einen höheren CACS als die Allgemeinbevölkerung. Jedoch ist auch ein moderat erhöhter CACS bei CKD-Patient*innen oft kein Hinweis auf eine signifikante Kalzifizierung und die Höhe des Score-Werts gibt keine Auskunft über die Schwere der Obstruktion (130). Studien über die prognostische Bedeutung eines hohen CACS bei ESKD-Erkrankten liefern widersprüchliche Ergebnisse. In einigen konnte eine deutliche Assoziation zwischen hohem CACS und Auftreten eines MACE festgestellt werden, andere Studien fanden jedoch keinen Unterschied zwischen Gruppen mit hohen oder niedrigen Scores (131-133). Unabhängig davon hat keine dieser Studien untersucht, ob die Bestimmung des CACS zu einer Verbesserung des CV-Outcome führt (134).

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der CT zur Einschätzung des CV-Risikos ist die CTA, ein nicht-invasives Verfahren zur KHK-Diagnostik. Bei der CTA wird nach intravenöser Gabe eines Kontrastmittels ein CT-Bild des Herzens aufgenommen. Um eine möglichst gute Bildqualität zu erhalten, sollte eine Herzfrequenz <65 Schlägen pro Minute vorliegen, eventuell müssen dafür Betablocker appliziert werden. Zur weiteren Verbesserung der Aufnahme werden die Patient*innen angewiesen, für die Dauer der Aufnahme die Luft anzuhalten (135). Die CTA weist eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von Koronarstenosen auf. Ihre Anwendung bei CKD-Erkrankten ist jedoch wenig erforscht, da

der Einsatz von iodiertem Kontrastmittel möglicherweise negative Auswirkungen auf die verbleibende Nierenfunktion bei noch nicht dialysepflichtigen Patient*innen haben kann (121). Cheng et al. berichteten in einer Review über vier Studien bei CKD-Erkrankten, in denen eine Sensitivität der CTA von 96% festgestellt wurde. Diese ist also mit der Sensitivität in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar. Die Spezifität ist jedoch mit nur 66% deutlich geringer als bei Nierengesunden. Grund dafür könnte die hohe Rate an koronarer Kalzifikation bei CKD-Patient*innen sein. Diese erschwert die Interpretation der Ergebnisse und kann zu einer Überschätzung der Stenose führen. Die CTA ist somit für den Ausschluss einer KHK geeignet, jedoch nicht zu deren Diagnose. In den Studien kam es bei keinem der Patient*innen zu einer kontrastinduzierten Progression der CKD, die scheint also eine sichere Untersuchung, auch für Nierenerkrankte, zu sein (136).

1.7.5 Myokardiale Perfusionsszintigraphie

Die Myokardiale Perfusionsszintigraphie (MPS) ist ein weiteres Verfahren der KHK-Diagnostik und erfolgt meist in Form der Myokard-Single-Photon-Emissionscomputertomographie (Myokard-SPECT) (137). Zur Durchführung wird den Patient*innen ein Radiopharmakon injiziert, welches sich in den Kardiomyozyten anreichert. Die abgegebenen Gammastrahlen werden von einer Gammakamera aufgenommen. Beim Vorliegen relevanter koronarer Stenosen im Rahmen der KHK kommt es unter Belastung (ergometrisch oder medikamentös) zur verminderten Perfusion und somit auch zur verminderten Aufnahme des Radiopharmakons im nachgeschalteten Myokard. Die Aufnahme in diesen Arealen ist in Ruhe normal oder nur gering vermindert (138). Die Anwendbarkeit der Myokard-SPECT in der prätransplantären Evaluation von KTR wurde in mehreren Studien untersucht. Eine Metaanalyse von Bloemendal et al. zeigte eine Assoziation von pathologischen Befunden im Myokard-SPECT und posttransplantärem MACE (139). Eine retrospektive Studie von Steinmetz et al. konnte diesen Zusammenhang ebenfalls nachweisen. Die auffälligen Myokard-SPECT Befunde traten jedoch in der Studie besonders bei Patient*innen mit einer hohen Anzahl an CV-Risikofaktoren auf, sodass die alleinige Aussagekraft der Myokard-SPECT eher gering war (140).

1.7.6 Koronarangiographie

Die CAG ist ein invasives Untersuchungsverfahren zur Darstellung von Koronarstenosen. Dabei wird ein Linksherzkatheter über die Arteria femoralis oder Arteria radialis eingeführt und unter Röntgenaufnahme Kontrastmittel in die Koronararterien injiziert. Bei Auffinden

einer Stenose kann eine Revaskularisierung mittels Ballonkatheter und Stentimplantation durchgeführt werden (141, 142). Die CAG ist der Goldstandard zur Feststellung einer KHK, jedoch ist ihr Einsatz in der prätransplantären Evaluation umstritten (121). Ob es durch die CAG auch zu einer Verbesserung des CV-Outcomes kommt, wurde erst in wenigen Studien untersucht. Enkiri et al. verglichen im Rahmen der NTX-Evaluation nicht-invasive Untersuchungsmethoden mit CAG, wobei sich letztere als besserer Prädiktor für Mortalität erwies (143). Eine Metaanalyse von Wang et al. fand jedoch, dass DSE und MPS gleich gut in der Einschätzung von posttransplantärer Mortalität abschneiden wie CAG. Mit DSE können etwa auch andere Veränderungen des Herzens als KHK festgestellt werden, welche sich negativ auf das Outcome auswirken, beispielsweise eine LV-Dysfunktion. Außerdem wurde bei allen drei Untersuchungsmethoden ein niedriger negativ prädiktiver Wert festgestellt und somit der Einsatz bei der CV-Evaluation in Frage gestellt (144). Die International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches - Chronic Kidney Disease (ISCHEMIA-CKD) Studie mit 777 Proband*innen verglich das CV-Outcome bei CKD-Patient*innen mit Nachweis von moderater bis schwerer Myokardischämie in Stresstests, welche initial entweder nur konservativ medikamentös oder zusätzlich invasiv mit CAG und wenn nötig folgender Revaskularisierung behandelt wurden. Bei 50% der invasiv und 11% der primär konservativ behandelten Patient*innen wurde eine Revaskularisierung durchgeführt. Es konnte keine Reduktion der Mortalität und der Inzidenz eines MI bei den initial invasiv behandelten Proband*innen innerhalb des drei-jährigen Beobachtungszeitraum festgestellt werden (145). In einer 2021 veröffentlichten Post-hoc Analyse von ISCHEMIA-CKD wurden jene 194 Proband*innen untersucht, welche sich zum Zeitpunkt der Studie auf der Transplantationswarteliste befanden. Bei diesen wurde ebenfalls kein Unterschied des Outcomes zwischen konservativer und invasiver Behandlungsstrategie gefunden. Eine routinemäßige CAG und Revaskularisierung vor der NTX kann somit anhand dieser Analyse nicht unterstützt werden (146).

1.7.7 Offene Fragen der kardiovaskulären Risikoevaluation

Die derzeitige Praxis der NTX-Evaluation ist kontrovers und wird von vielen Expert*innen hinterfragt. Prätransplantäres CV-Screening asymptomatischer Patient*innen kann auch negative Auswirkungen haben: etwa durch falsch-positive Tests, welche weitere, invasivere Maßnahmen wie CAG nach sich ziehen, die keine nachgewiesene Verbesserung des Outcomes erbringen und die Nieren durch den Einsatz von Kontrastmittel weiter schädigen

können. Außerdem kann es so zu Verzögerungen oder Ausschluss von der NTX kommen. Die vielen Untersuchungen und eventuelle positive Ergebnisse stellen zudem eine psychische Belastung für Patient*innen dar. Des Weiteren sind die Untersuchungen mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden (147). Cheng et al. untersuchten die Mortalität und MI-Inzidenz innerhalb der ersten 30 Tage nach NTX bei Patient*innen mit und ohne prätransplantäres CV-Screening. Hierbei konnte keine Risikoreduktion bei den gescreenten Patient*innen festgestellt werden (148). In einer Studie von Dunn et al. mit 17.304 Proband*innen wurde die Auswirkung von kardialen Stresstests innerhalb der letzten 18 Monate vor NTX auf das CV-Outcome der ersten 30 Tage nach NTX analysiert und keine Verbesserung gegenüber nicht getesteten Patient*innen gefunden (149). Wie schon erwähnt stellte auch eine Post-hoc Analyse von ISCHEMIA-CKD keinen Vorteil einer aggressiven Screening-Strategie mittels CAG in der CV-Evaluation von Patient*innen auf der Warteliste fest (146). Deak et al. stellten an unserem Transplantationszentrum eine Intensivierung des CV-Screenings nach der Herausgabe des österreichischen Konsensus zur prätransplantären Untersuchung fest, jedoch kam es in diesen Zeitraum zu keiner Verbesserung des Outcomes (150). CV-Screening bei asymptomatischen Patient*innen vor NTX scheint intuitiv sinnvoll, etwa weil CKD-Patient*innen häufig wenige bis keine typischen Symptome einer CVD zeigen. Allerdings ist der Nutzen dieses Vorgehens anhand der aktuellen Studienlage nicht nur nicht belegbar, sondern wird sogar widerlegt (116). Deshalb erscheint es sinnvoll, andere Möglichkeiten der CV-Risikoevaluation in Betracht zu ziehen. Diese sollten gefährdete Patient*innen zuverlässig identifizieren und so die bestmögliche Spenderorgannutzung garantieren. Eine Möglichkeit ist die Anwendung von CV-Risikoscores.

1.8 Kardiovaskuläre Risikoscores

CV-Risikoscores sind einfach anzuwenden und werden für die Einschätzung des CV-Risikos im Rahmen der Primärprävention empfohlen (151, 152). Es stehen eine Vielzahl an verschiedenen Risikoscores zur Verfügung. Einer davon ist der Framingham-Score, welcher das Risiko berechnet, in den nächsten 10 Jahren ein KHK-assoziiertes Ereignis zu erleiden. Ein weiteres Beispiel ist der Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM)-Score, mit welchem das 10-Jahres Risiko eines akuten Koronarsyndroms berechnet werden kann (153, 154). Von der ESC wurden der ESC-Systematic Coronary Risk Evaluation Score (ESC-SCORE) und SCORE2 entwickelt, diese beiden Risikoscores werden in den folgenden Kapiteln näher beschrieben (155, 156). Die meisten CV-Risikoscores wurden primär an der Allgemeinbevölkerung ohne signifikante Vorerkrankungen validiert und sind nicht für die

Anwendung bei CKD-Erkrankten vorgesehen (154-156). Die Eignung der Scores für CKD-Patient*innen und insbesondere für KTR wurde bislang nur in wenigen Studien untersucht. Eine Arbeit von Herzog et al. analysierte etwa die Verlässlichkeit von fünf verschiedenen CV-Risikoscores in der KTR-Population und konnte deren prognostische Aussagekraft zeigen (157).

1.8.1 ESC-SCORE

Um eine an die europäische Bevölkerung angepasste klinische CV-Risikoevaluation zu ermöglichen, veröffentlichte die ESC im Jahr 2003 die Ergebnisse des SCORE Projekts. Dafür wurden Datensätze von Studien aus zwölf verschiedenen europäischen Ländern herangezogen: Finnland, Russland, Norwegen, England, Schottland, Dänemark, Schweden, Belgien, Deutschland, Italien, Frankreich und Spanien. Patient*innen mit MI in der Anamnese wurden ausgeschlossen. Somit wurden die Daten von 205.178 Personen untersucht. Nur in wenigen der analysierten Studien lagen Daten über nicht tödliche CV-Ereignisse vor, weshalb nur tödliche Ereignisse als Endpunkt definiert wurden. Da das grundlegende CV-Risiko zwischen den verschiedenen europäischen Ländern variiert, wurde ein Hochrisiko- und ein Niedrigrisikomodell erstellt, um eine differenzierte Evaluation zu ermöglichen. Für die Entwicklung des Hochrisikomodells wurden die Überlebensfunktionen der Patient*innen aus Dänemark, Finnland und Norwegen zusammen mit den Risikofaktorenkoeffizienten aller Länder herangezogen, für das Niedrigrisikomodell die Überlebensfunktionen von Belgien, Italien und Spanien auf analoge Weise. Mit dem ESC-SCORE kann das Risiko von bisher CV-gesunden Patient*innen berechnet werden, in den nächsten 10 Jahren ein fatales CV-Ereignis zu erleiden. Er ist somit zur Primärprävention und nicht für die Anwendung bei Personen mit CV-Vorerkrankungen gedacht. Zur Berechnung stehen vier Tabellen zur Verfügung. Diese sind nach Hoch- und Niedrigrisikobevölkerung getrennt und entweder mit der Angabe von Gesamtcholesterin oder dem Verhältnis von Gesamtcholesterin zu High Density Lipoprotein (HDL). In Abbildung 2 ist beispielhaft die Tabelle zur ESC-SCORE Berechnung in einer Hochrisikopopulation auf Basis des Gesamtcholesterins angeführt. Die für die Berechnung benötigten Parameter sind Geschlecht, Alter, Gesamtcholesterin oder Gesamtcholesterin/HDL-Verhältnis in mmol/L, systolischer Blutdruck und Raucherstatus. Die Zahlenwerte sollen auf den nächsten in der Tabelle vertretenen Wert gerundet werden. Der Score ist für die Anwendung bei Personen zwischen 40 und 65 Jahren gedacht, 30-Jährige sind laut den Herausgebern praktisch risikofrei in den nächsten 10 Jahren.

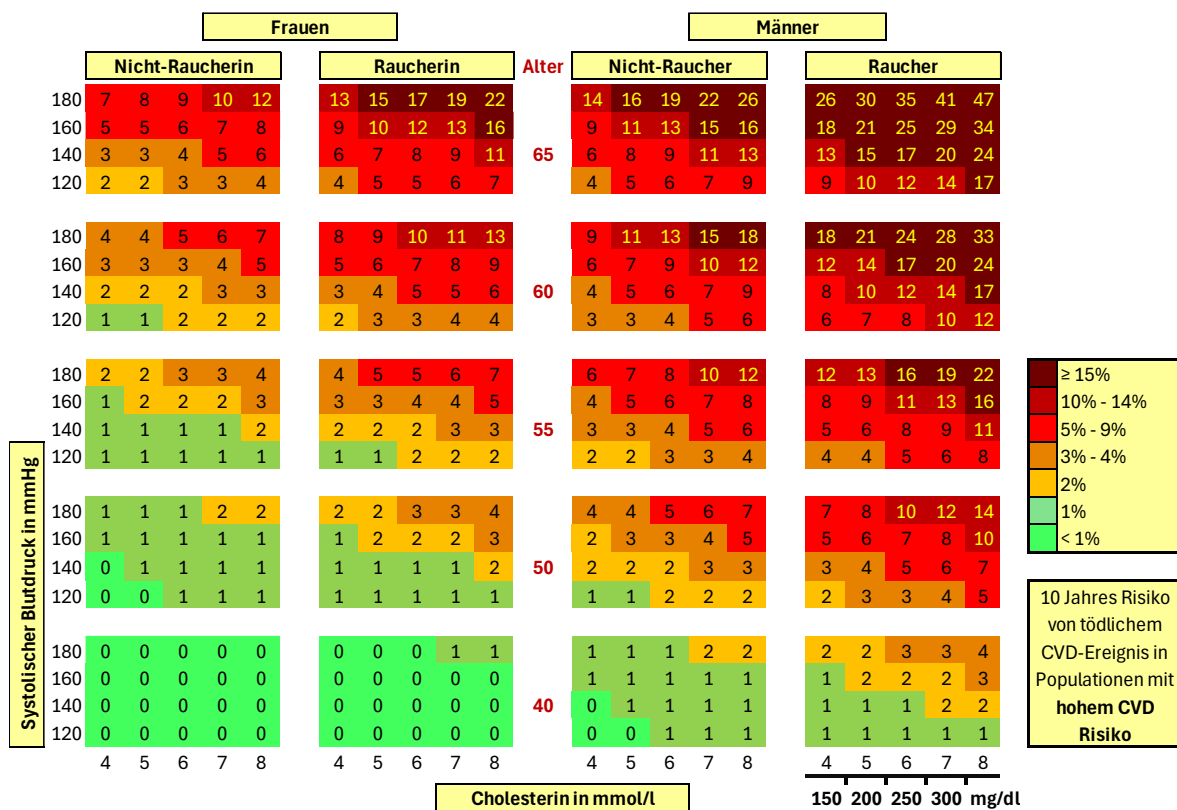


Abbildung 2: ESC-Score Tabelle für Populationen mit hohem CV-Risiko.

modifiziert nach Conroy, 2003 (156) (CV = kardiovaskulär; CVD = kardiovaskuläre Erkrankung; ESC-Score = European Society of Cardiology Systematic Coronary Risk Evaluation)

Ab welchem Risikowert der Bedarf an einer verstärkten medizinischen Intervention vorliegt wurde nicht genau festgelegt (156). In den 2016 veröffentlichten Guidelines der sechsten gemeinsamen Taskforce der ESC und anderer Gesellschaften zur Prävention von CVD wird ein ESC-Score $< 5\%$ als geringes bis moderates Risiko, ein ESC-Score zwischen 5 und 10% als hohes Risiko und ein ESC-Score $\geq 10\%$ als sehr hohes Risiko klassifiziert. Ab hohem Risiko sollte der Einsatz einer medikamentösen Therapie überlegt werden (154). Seit der Herausgabe wurden Modifizierungen des ESC-Score von verschiedenen europäischen Ländern veröffentlicht, welche mithilfe spezifischer Daten ihrer Bevölkerung eine auf diese angepasste Risikoevaluation ermöglichen sollen. Außerdem wurde die Validität in unterschiedlichen Ländern untersucht. In den Niederlanden zeigte sich ein guter prognostischer Wert bei Anwendung des ESC-Score für Niedrigrisikopopulationen, die Variante für Hochrisikopopulationen sowie eine für die niederländische Population modifizierte Variante überschätzen das Risiko jedoch (158). Auch in der Schweiz, einem Niedrigrisiko-Land, konnte anhand des Niedrigrisikomodell des ESC-Score die CV-

Mortalität zufriedenstellend vorhergesagt werden (159). Ein häufig festgestelltes Problem ist jedoch eine Überschätzung des CV-Risikos durch den ESC-SCORE. In einer spanischen Kohorte etwa war der Risikowert laut ESC-SCORE bei spanischen Proband*innen 1.3 bis 9.1 Mal so hoch wie die tatsächliche Rate an CV-Mortalität, je nach verwendetem ESC-SCORE und Geschlecht. Bei Männern wurde das Risiko deutlich stärker überschätzt als bei Frauen (160). Auch in Norwegen, welches als Land mit Hochrisikopopulation zählt, kam man zu ähnlichen Ergebnissen (161). Da sich das CV-Risiko in Populationen mit der Zeit verändert, wurde zur Verbesserung der Vorhersagekraft des ESC-SCORE eine kontinuierliche Rekalibrierung mit aktuellen Daten vorgeschlagen (162). 2005 veröffentlichten deutsche Forscher*innen den an ihre Population mit moderatem CV-Risiko angepassten SCORE-Deutschland. In einer Überprüfung seiner Präzision zeigten sich keine wesentlichen Abweichungen des durch den SCORE-Deutschland bestimmten Risikos von der tatsächlichen CV-Mortalität. Nur bei älteren Proband*innen wurde die Mortalität unterschätzt (163). 2016 erschien eine mit aktuelleren Patient*innendaten rekalibrierte Version des SCORE-Deutschlands, welche die in der Zwischenzeit gesunkene CV-Mortalität widerspiegelt (164). 2016 wurde SCORE-Older Persons (SCORE-OP), eine Erweiterung zur Risikoevaluation bei Personen über 65 Jahren veröffentlicht (165). Von der Anwendung in der klinischen Praxis wurde jedoch seitens Studien in Deutschland und Großbritannien abgeraten (166, 167).

1.8.2 SCORE2/SCORE2-OP

Der ursprüngliche ESC-SCORE basiert inzwischen auf veralteten Daten und wurde nur von einzelnen Ländern, aber nie insgesamt rekalibriert. Zudem können nur tödliche CV-Ereignisse vorhergesagt werden, in den letzten Jahrzehnten kam es jedoch zu einer starken Zunahme an nicht-tödlichen Ereignissen, besonders bei jüngeren Menschen, welche nicht abgeschätzt werden können. Deshalb hat die ESC zusammen mit der SCORE2-Arbeitsgruppe im Jahr 2021 den aktualisierten SCORE2 veröffentlicht. Für die Erstellung des Risikomodells wurden Studiendaten von insgesamt 677.684 Patient*innen aus 13 verschiedenen Ländern verwendet. Alle europäischen Länder wurden anhand der aktuellen WHO-Daten zur CV-Mortalität pro 100.000 Einwohnern in 4 Risikogruppen eingeteilt: niedriges, moderates, hohes und sehr hohes Risiko (siehe Abbildung 3).

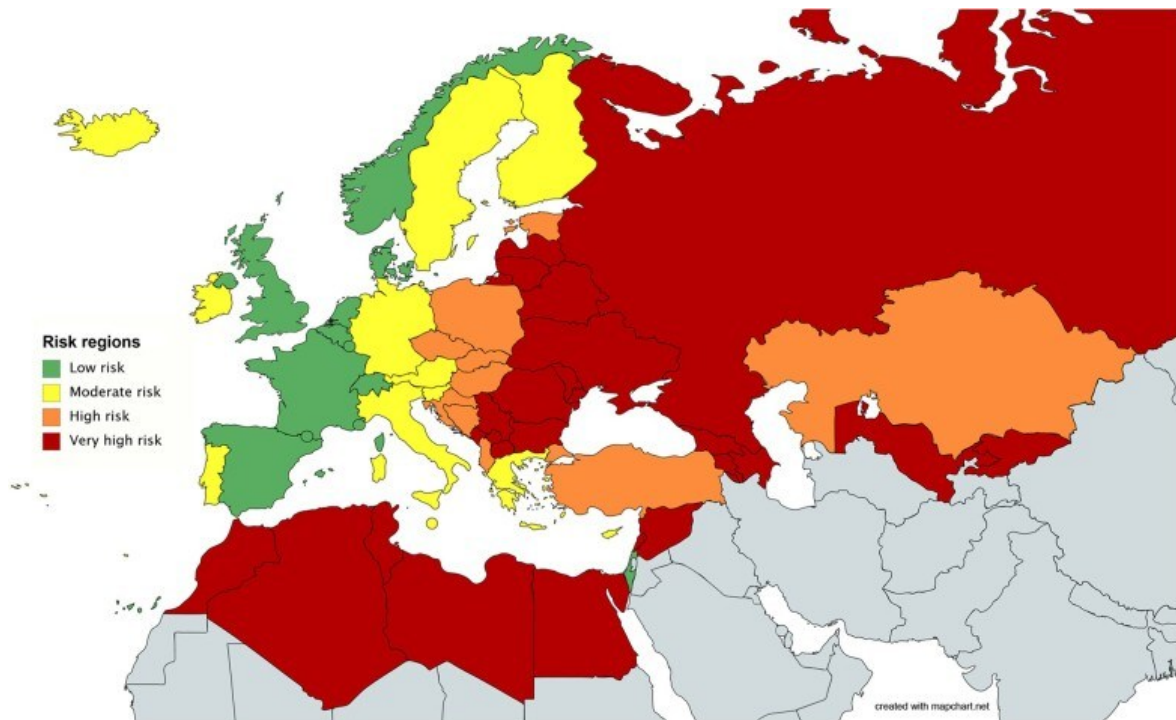


Abbildung 3: Einteilung der Länder nach CV-Risiko.

übernommen von SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, 2021 (155) Niedriges Risiko (<100 CVD-Tote/100.000 Einwohner), moderates Risiko (100-149 CVD-Tote/100.000 Einwohner), hohes Risiko (150-299 CVD-Tote/100.000 Einwohner) und sehr hohes Risiko (≥ 300 CVD-Tote/100.000 Einwohner). (CV = kardiovaskulär; CVD = kardiovaskuläre Erkrankung)

Um das Risiko an die verschiedenen europäischen Regionen anzupassen, wurde das Modell anhand alters-, geschlechts- und regionsspezifischer Risikofaktorenwerte und Inzidenz von CVD von 10.776.466 Personen rekali­briert. Zur externen Validierung wurde das Modell an den Daten von weiteren 1.133.181 Proband*innen getestet. Primärer Endpunkt des Risikomodells waren Mortalität aufgrund CVD, nicht-tödlicher MI und nicht-tödlicher zerebraler Insult. Zur klinischen Anwendung wurden vier Tabellen, eine für jede Risikoregion, veröffentlicht. Die Anwendung funktioniert analog zu den SCORE-Tabellen. In Abbildung 4 findet sich die Tabelle für Länder mit moderatem CV-Risiko, wozu auch Österreich zählt.

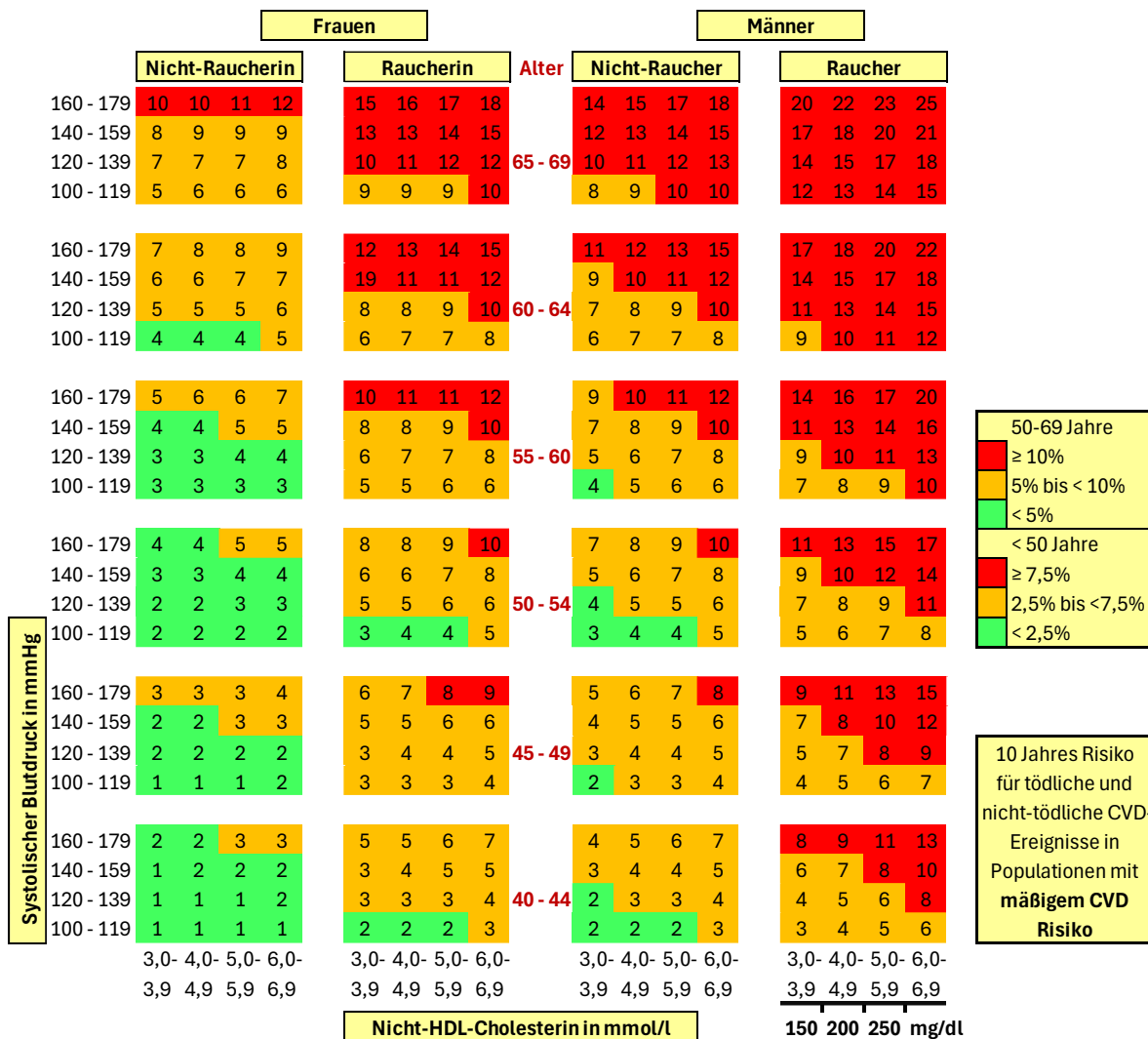


Abbildung 4: SCORE2 Tabelle für Länder mit moderatem CV-Risiko

modifiziert nach SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, 2021 (155)

(CVD = kardiovaskuläre Erkrankung)

Mithilfe von SCORE2 kann das Risiko eingeschätzt werden, in den nächsten 10 Jahren ein tödliches oder nicht-tödliches CV-Ereignis zu erleiden. Für die Berechnung werden dieselben Parameter wie beim ESC-SCORE benötigt. SCORE2 ist für die Evaluation von Personen zwischen 40-69 Jahren ohne vorbestehende CVD und ohne DM validiert (155). Zusätzlich zu SCORE2 wurde eine Erweiterung zur Evaluation älterer Personen, der SCORE2-Older persons (SCORE2-OP) entwickelt. Mithilfe diesem kann das 5- und 10-Jahres CV-Risiko bei Personen ab 70 Jahren ohne vorbestehende CVD berechnet werden. Die Entwicklung des SCORE2-OP erfolgte ähnlich wie bei SCORE2 und auch hier wurden Tabellen für die vier verschiedenen Risikoregionen erstellt (168). Die SCORE2 und SCORE2-OP Ergebnisse wurden von der ESC in drei Risikokategorien (niedrig-moderates, hohes und sehr hohes Risiko) eingeteilt. Die Grenzwerte für die Kategorien sind in

verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich, um einer Unterbehandlung jüngerer und einer Überbehandlung älterer Patient*innen vorzubeugen. Bei niedrig-moderatem Risiko wird generell keine Behandlung der Risikofaktoren empfohlen, bei hohem Risiko sollte dies überlegt werden und bei sehr hohem Risiko wird es generell empfohlen. Entscheidungen über eine Behandlung sollten jedoch auf individueller Basis gefällt werden, etwa durch Einbeziehung von Komorbiditäten und Wünschen der Patient*innen. Es wird kein Wert vorgeschlagen, ab welchem eine medikamentöse Therapie zwingend notwendig ist (152).

Tabelle 1: Risikoeinteilung Ergebnis nach Alter bei SCORE2/SCORE2-OP.

Modifiziert nach Visseren, 2021 (152)

	<50 Jahre	50-69 Jahre	≥70 Jahre
Niedrig-moderates Risiko	<2.5%	<5%	<7.5%
Hohes Risiko	2.5 - <7.5%	5 - <10%	7.5 - <15%
Sehr hohes Risiko	≥7.5%	≥10%	≥15%

Beispiel: Ein 45-Jahre alter Patient mit einem SCORE2 von 1% hat ein niedrig-moderates Risiko in den nächsten 10 Jahren ein tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. (SCORE2/SCORE2-OP = Systematic Coronary Risk Evaluation 2/Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons)

Eine Studie verglich die Ergebnisse von SCORE und SCORE2 und zeigte deutlich höhere Werte bei Berechnung des Letzteren. 43,91% der Proband*innen wurden anhand des SCORE2 in eine höhere Risikokategorie eingeteilt als bei SCORE. Somit wurden deutlich mehr als Patient*innen mit hohem oder sehr hohem Risiko klassifiziert als zuvor. Dabei muss bedacht werden, dass SCORE2 zusätzlich nicht-tödliche und nicht nur tödliche CV-Ereignisse vorhersagt (169). Von mehreren Ländern wurden Studien veröffentlicht, welche SCORE2 und SCORE2-OP untersuchten. Forscher*innen testeten SCORE2 in den als Niedrigrisikogebiet eingestuften Niederlanden. Dort wurde eine Unterschätzung des Risikos festgestellt, die besonders Patient*innen mit niedrigem sozioökonomischen Status und ethnischen Minderheiten betraf (170). In Großbritannien zeigte sich eine gute Verlässlichkeit von SCORE2, jedoch unterschätzte SCORE2-OP das Risiko in der älteren Zielgruppe (171). Eine portugiesische Studie berichtete ebenfalls eine akkurate Risikoeinschätzung durch SCORE2. Bei den Proband*innen, die durch den Score in die Hochrisikokategorie eingeordnet wurden, fand sich jedoch eine reale Inzidenz von CV-Ereignissen von 10% und damit geringfügig mehr als erwartet (172).

1.9 Ziele der Diplomarbeit

CVD sind die häufigste Todesursache nach der NTX. Darum ist es wichtig, mögliche NTX-Kandidat*innen vor der Listung auf die Transplantationswarteliste darauf abzuklären. 2007 wurde von österreichischen Transplantationszentren ein Konsensus mit Empfehlungen zum CV-Screening veröffentlicht. Der Nutzen dieser teilweise invasiven Untersuchungen vor NTX-Listung ist jedoch umstritten. CV-Risikoscores könnten eine einfach durchzuführende und kostengünstige Alternative der CV-Risikostratifizierung darstellen. Die Aussagekraft der konventionellen Risikoscores ist aufgrund fehlender Daten bei CKD-Erkrankten jedoch limitiert. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Anwendbarkeit der CV-Risikoscores ESC-SCORE und SCORE 2/SCORE2-OP bei NTX-Patient*innen mit Hinblick auf post-Transplant Outcomes zu untersuchen. Dafür wurden die Scores bei KTR zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Transplantationswarteliste berechnet und mit dem Auftreten von MACE nach NTX verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Patient*innenkollektiv

Bei dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden alle 680 Patient*innen evaluiert, die im Zeitraum vom 1. Jänner 2010 bis 31. Dezember 2020 am Transplantationszentrum Graz nierentransplantiert wurden.

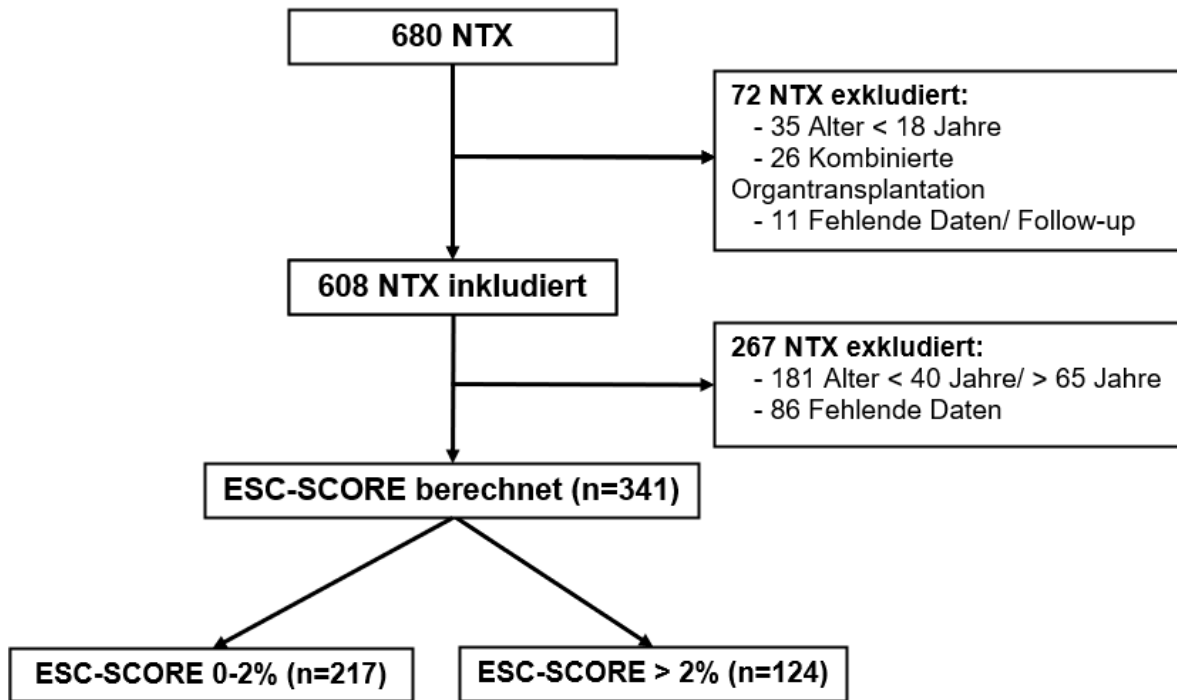


Abbildung 5: Auswahl des Studienkollektivs für die Berechnung des ESC-SCORE

(ESC-SCORE = European Society of Cardiology Systematic Coronary Risk Evaluation Score; NTX = Nierentransplantation)

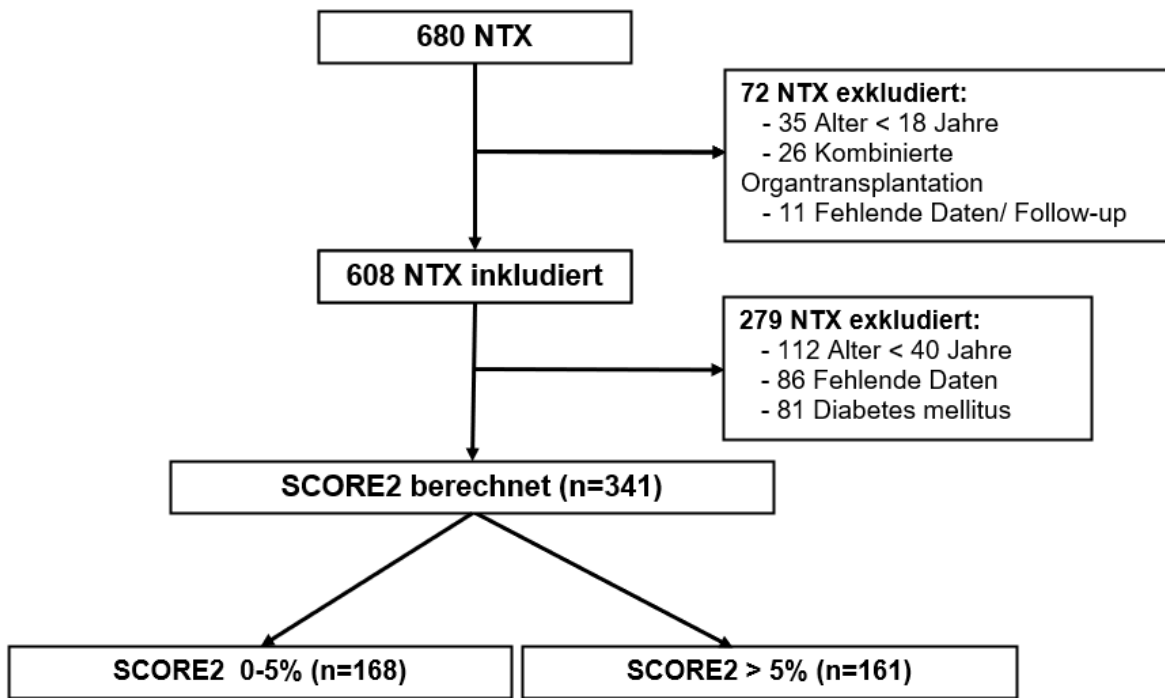


Abbildung 6: Auswahl des Studienkollektivs für die Berechnung des SCORE2

(NTX = Nierentransplantation; SCORE2 = Systematic Coronary Risk Evaluation Score 2 und Systematic Coronary Risk Evaluation Score-Older Persons)

72 Patient*innen wurden von der Studie exkludiert, da sie zum Zeitpunkt der Transplantation unter 18 Jahre alt waren, eine kombinierte Organtransplantation (z.B. kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation) durchgeführt wurde, oder zu wenige Daten vorlagen. Die restlichen 608 Patient*innen wurden in die Studie aufgenommen. Aus diesem Patient*innen-Kollektiv wurde der ESC-SCORE, sowie der SCORE 2/SCORE2-OP (im Weiteren zur Vereinfachung als SCORE2 zusammengefasst) berechnet. Für die Berechnung des ESC-SCORE wurden 267 Patient*innen exkludiert, da sie unter 40 bzw. über 65 Jahre alt waren bzw. für die Berechnung benötigte Daten fehlten. Somit wurde der ESC-SCORE für 341 Proband*innen berechnet. Bei der Berechnung des SCORE2 wurden 279 Patient*innen exkludiert, da sie unter 40 Jahre alt waren, Daten fehlten, oder bei ihnen DM diagnostiziert war. Für 329 Patient*innen wurde der SCORE2 berechnet. Die Patient*innen, deren ESC-SCORE und SCORE2 bestimmt wurden, wurden zur statistischen Evaluation jeweils in 2 Gruppen eingeteilt: Eine Niedrigrisikogruppe für Patient*innen mit einem Score-Wert kleiner oder gleich des Medians (Median = 2% beim ESC-Score und 5% beim SCORE2) und eine Hochrisikogruppe mit einem Score-Wert größer des Medians.

2.2 Datenerhebung

Das Datenkollektiv wurde schon von Deak et al. veröffentlicht, deshalb waren einige demographischen Daten (Datum der Eintragung auf die NTX-Warteliste und NTX-Datum, ein Großteil der Komorbiditäten der in den Jahren 2010 bis 2019 Transplantierten, sowie das CV-Outcome der in den Jahren 2010 bis 2015 transplantierten Patient*innen) bereits vorhanden.

Aus dem elektronischen Datensystem des LKH Graz (openMEDOCS) wurden ergänzend folgende Daten der im Jahr 2020 transplantierten Patient*innen erhoben:

- Körpergröße (in cm)
- Gewicht (in kg)
- Art der Nierenersatztherapie (Hämodialyse, Peritonealdialyse, präemptive NTX)
- Startdatum der Nierenersatztherapie
- Anzahl der NTX
- Vorerkrankungen (Hypertonus, DM, KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), zentrale arterielle Verschlusskrankheit (zAVK), Dyslipidämie, grundlegende Nierenerkrankung)
- Medikamenteneinnahme (Thrombo-ASS, Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 (AT1)-Rezeptorblocker (Sartane), Statine)

Aus diesen Daten wurden zudem der Body-Mass-Index (BMI), der Dialysezeitraum und die Zeit auf der Warteliste berechnet. Es wurden das Gesamtcholesterin und HDL zu einem Zeitpunkt ein Jahr vor bis ein Jahr nach der Eintragung in die Warteliste für die in den Jahren 2015 bis 2020 transplantierten Proband*innen ermittelt. Bei den Patient*innen, die in den Jahren 2016 bis 2020 eine NTX erhalten haben wurden systolische und diastolische Blutdruckwerte zu einem Zeitpunkt ein Jahr vor bis ein Jahr nach der Eintragung in die Warteliste erhoben. Ebenfalls wurde bei diesen Patient*innen das CV-Outcome nach NTX erfasst. Als Endpunkt wurde das Auftreten eines MACE innerhalb der ersten fünf Jahre nach NTX festgelegt. Als MACE zählen:

- Tod
- akutes Koronarsyndrom (instabile AP, STEMI, NSTEMI)
- zerebraler Insult/TIA
- stationär behandelte HI

Zusätzlich wurden alle Todesfälle innerhalb von 5 Jahren nach NTX dokumentiert, auch wenn diese erst nach einem MACE aufgetreten sind. Bei allen Patient*innen, welche nach

dem 1. November 2018 transplantiert wurden und bei denen somit das Enddatum des 5-jährigen Beobachtungszeitraums zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Zukunft gelegen war, wurde der 1. November 2023 als Ende des Beobachtungszeitraums gewählt. Bei der ESC-SCORE- und der SCORE2-Kohorte ergab sich jeweils ein medianes Follow-up von 4,8 Jahren. Zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen Risikokategorie und kardiovaskulärem Outcome wurde die MACE-Wahrscheinlichkeit zwischen Patient*innen mit niedrigem und hohem Risikoscore verglichen.

2.3 Berechnung von ESC-SCORE und SCORE2

ESC-SCORE und SCORE2 wurden mit Rechnern des Bundesverbands niedergelassener Kardiologen berechnet, zu finden unter <http://scores.bnk.de/esc--2005-.html> und <http://scores.bnk.de/score2--2021-.html>. Der Rechner für den ESC-SCORE basiert auf den SCORE-Deutschland Tabellen und wurde angewendet, da Deutschland wie Österreich zu Ländern mit moderatem CV-Risiko zählt. Der Rechner für SCORE2 basiert auf den SCORE2 Tabellen für europäische Länder mit moderatem CV-Risiko in der Bevölkerung. Die Erweiterung des ESC-SCORE, SCORE-OP, wurde nicht berechnet, da diese nicht für Länder mit moderatem CV-Risiko entwickelt wurde.

Für die Berechnung wurden folgende Parameter benötigt:

- Alter (in Jahren)
- Gesamtcholesterin (in mg/dl)
- HDL-Cholesterin (in mg/dl)
- Nikotinabusus (Ja/Nein)
- Geschlecht

2.4 Ethikkommissionsvotum

Die Durchführung der retrospektiven Studie, in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, wurde durch das vorliegende Ethikkommissionsvotum (EK-Nummer: 33-409 ex 20/21) von der Medizinischen Universität Graz bewilligt. Zur Datenerhebung wurde keine schriftliche Einwilligung der Patient*innen benötigt.

2.5 Statistik

Zur statistischen Analyse wurden für numerische Variablen der Median und Interquartilsabstand (IQR) berechnet und mit dem Mann-Whitney-U Test verglichen. Die kategorialen Variablen wurden als absolute (n) und relative (%) Werte dargestellt und deren

Vergleich erfolgte mittels Chi-Quadrat Test. Das Signifikanzniveau der Analyse betrug $\alpha = 0,05$. Die statische Analyse der Daten wurde mit SPSS 29.0 (IBM) und Word Excel 2024 (Microsoft) durchgeführt.

3 Ergebnisse

In Tabelle 2 sind die Baseline-Charakteristika der Patient*innen der Niedrig- und Hochrisikogruppe der ESC-SCORE Kohorte aufgeführt.

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika der ESC-SCORE Kohorte

Parameter	Gesamt (n=341)	ESC 0-2% (Niedrigrisiko, n=217)	ESC > 2% (Hochrisiko, n=124)	p-Wert
<i>Median (IQR)</i>				
Alter, Jahre	53 (47-59)	49 (45-53)	59 (56-63)	<0,001
BMI, kg/m ²	26 (23,5-29)	25,2 (22,9-28,7)	26,7 (24,2-29,5)	0,013
Gesamtcholesterin, mg/dl	172 (143-202)	173 (145-211)	171 (138-196)	0,142
HDL, mg/dl	45 (36-56)	47 (37-59)	43 (36-55)	0,158
Systolischer Blutdruck, mmHg	135 (128-146)	131 (125-140)	140 (130-150)	<0,001
Diastolischer Blutdruck, mmHg	80 (80-90)	80 (80-90)	80 (75-90)	0,173
Dialysedauer, Monate	30 (15-52)	31 (13-53)	28 (17-48)	0,696
<i>n (%)</i>				
Männliches Geschlecht	230 (67,4%)	125 (57,6%)	105 (84,7%)	<0,001
Hypertonus	312 (91,5%)	194 (89,4%)	118 (95,2%)	0,067
DM	58 (17,0%)	28 (12,9%)	30 (24,2%)	0,008
KHK	94 (27,6%)	46 (21,2%)	48 (38,7%)	<0,001
pAVK	41 (12,0%)	20 (9,2%)	21 (16,9%)	0,035
zAVK	44 (12,9%)	21 (9,7%)	23 (18,5%)	0,019
Dyslipidämie	121 (35,5%)	72 (33,2%)	49 (39,5%)	0,239
Nikotinabusus	105 (30,8%)	49 (22,6%)	56 (45,2%)	<0,001
Vorherige NTX	60 (17,6%)	47 (21,7%)	13 (10,5%)	0,009

Die numerischen Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U Test und die kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat Test verglichen. (BMI = Body-Mass-Index; DM = Diabetes Mellitus; ESC-SCORE = European Society of Cardiology-Systematic Coronary Risk Evaluation; HDL = High-Density-Lipoprotein; KHK = Koronare Herzkrankheit; NTX = Nierentransplantation; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; zAVK = zentrale arterielle Verschlusskrankheit)

Der Großteil der Proband*innen für die der ESC-SCORE bestimmt werden konnte war männlich (67,4%, n=230) und in der Hochrisikogruppe befanden sich signifikant mehr Männer als in der Niedrigrisikogruppe (Niedrigrisiko: 57,6% vs. Hochrisiko 84,7%, p<0,001). Auch waren die Patient*innen in der Hochrisikogruppe signifikant älter (Niedrigrisiko 49 (45-53) Jahre vs. Hochrisiko 59 (56-63) Jahre, p<0,001) und hatten einen signifikant höheren BMI (Niedrigrisiko 25,2 (22,9-28,7) kg/m² vs. Hochrisiko 26,7 (24,2-29,5) kg/m², p=0,013).

Bezüglich der Komorbiditäten waren Hypertoniker auf beide Gruppen gleich verteilt, wobei Patient*innen in der Hochrisikogruppe einen signifikant höheren systolischen Blutdruck aufwiesen (Niedrigrisiko 131 (125-140) mmHg vs. Hochrisiko 140 (130-150) mmHg, $p < 0,001$). Weitere signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Prävalenz von DM (Niedrigrisiko 12,9% vs. Hochrisiko 24,2%, $p = 0,008$), KHK (Niedrigrisiko 21,2% vs. Hochrisiko 38,7%, $p < 0,001$), pAVK (Niedrigrisiko 9,2% vs. Hochrisiko 16,9%, $p = 0,035$), zAVK (Niedrigrisiko 9,7% vs. Hochrisiko 18,5%, $p = 0,019$) und Nikotinabusus (Niedrigrisiko 22,6% vs. Hochrisiko 45,2%, $p < 0,001$). Auffällig ist auch, dass in der Niedrigrisikogruppe mit 20,7 % deutlich häufiger bereits mindestens eine vorherige NTX durchgeführt wurde als bei den Hochrisikokandidat*innen mit 10,5% ($p = 0,009$). In der Hochrisikogruppe wurde signifikant häufiger Aspirin eingenommen (Niedrigrisiko 34,1% vs. Hochrisiko 46,0%, $p = 0,03$) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Medikamenteneinnahme der ESC-SCORE Kohorte

Parameter	Gesamt (n=341)	ESC 0-2% (Niedrigrisiko, n=217)	ESC > 2% (Hochrisiko, n=124)	p-Wert
	<i>n (%)</i>			
Aspirin	131 (38,4%)	74 (34,1%)	57 (46,0%)	0,030
ACE-Hemmer/Sartane	121 (35,5%)	73 (33,6%)	48 (38,7%)	0,347
Statine	96 (28,2%)	54 (24,9%)	42 (33,9%)	0,076

Die Werte wurden mittels Chi-Quadrat Test verglichen. (ACE = Angiotensin Converting Enzyme; ESC-SCORE = European Society of Cardiology-Systematic Coronary Risk Evaluation)

Tabelle 4 zeigt die nierenspezifischen Parameter der ESC-SCORE Kohorte.

Tabelle 4: Renale Grunderkrankungen der ESC-SCORE Kohorte

Parameter	Gesamt (n=341)	ESC 0-2% (Niedrigrisiko, n=217)	ESC > 2% (Hochrisiko, n=124)	p-Wert
	<i>n (%)</i>			
Glomeruläre Erkrankung	104 (30,5%)	71 (32,7%)	33 (26,6%)	0,239
Tubulointerstitielle Erkrankung	26 (7,6%)	17 (7,8%)	9 (7,3%)	0,847
Diabetische Erkrankung	37 (10,9%)	16 (7,4%)	21 (16,9%)	0,006
Vaskuläre Erkrankung	46 (13,5%)	28 (12,9%)	18 (14,5%)	0,675
Systemische Erkrankung	13 (3,8%)	11 (5,1%)	2 (1,6%)	0,145
Hereditäre Erkrankung	66 (19,4%)	43 (19,8%)	23 (18,5%)	0,776
Sonstige Erkrankungen	50 (14,7%)	31 (14,3%)	19 (15,3%)	0,795

Die Werte wurden mittels Chi-Quadrat Test verglichen. (ESC-SCORE = European Society of Cardiology-Systematic Coronary Risk Evaluation)

Die glomeruläre Nierenerkrankung war in beiden Risikogruppen die häufigste renale Grunderkrankung (30,5%). Fast alle Nierenerkrankungen waren gleichmäßig auf die Gruppen verteilt, nur die diabetische Nierenerkrankung kam in der Hochrisikogruppe signifikant häufiger vor (Niedrigrisiko 7,4% vs. Hochrisiko 16,9%, $p=0,006$). Die Outcomes der Patient*innen in der Niedrig- und Hochrisikogruppe der ESC-SCORE Kohorte sind in Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5: Outcome der ESC-SCORE Kohorte

Parameter	Gesamt (n=341)	ESC 0-2% (Niedrigrisiko, n=217)	ESC > 2% (Hochrisiko, n=124)	p-Wert
	<i>n (%)</i>			
MACE	49 (14,4%)	26 (12,0%)	23 (18,5%)	0,096
Mortalität	29 (8,5%)	14 (6,5%)	15 (12,1%)	0,072
Todesursache				
Kardiovaskuläre Ereignisse	9 (2,6%)	5 (2,3%)	4 (3,2%)	0,728
Infektionen	11 (3,2%)	5 (2,3%)	6 (4,8%)	0,217
Malignome	6 (1,8%)	3 (1,4%)	3 (2,4%)	0,672
Sonstiges/Unbekannt	3 (0,9%)	1 (0,5%)	2 (1,6%)	0,300
Akutes Koronarsyndrom	15 (4,4%)	7 (3,2%)	8 (6,5%)	0,162
Instabile AP	3 (0,9%)	0 (0,0%)	3 (2,4%)	0,047
NSTEMI	7 (2,1%)	5 (2,3%)	2 (1,6%)	1
STEMI	5 (1,5%)	2 (0,9%)	3 (2,4%)	0,358
TIA/Zerebralinsult	8 (2,3%)	3 (1,4%)	5 (4,0%)	0,145
Herzinsuffizienz	9 (2,6%)	5 (2,3%)	4 (3,2%)	0,728

Die Werte wurden mittels Chi-Quadrat Test verglichen. (ESC-SCORE = European Society of Cardiology-Systematic Coronary Risk Evaluation; MACE = Major Adverse Cardiovascular Event; AP = Angina pectoris; NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt; STEMI = ST-Hebungsinfarkt; TIA = Transitorische ischämische Attacke)

Insgesamt trat innerhalb von 5 Jahren nach NTX bei 14,4% (n=49) der Patient*innen ein MACE auf und 8,5% (n=29) sind in dem Zeitraum verstorben. 12% der Patient*innen in der Niedrigrisiko- und 18,5% in der Hochrisikogruppe erlitten innerhalb des Beobachtungszeitraum ein MACE, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,096$). Auch die 5-Jahres-Mortalität unterschied sich nicht signifikant ($p=0,072$). Instabile AP kam nur in der Hochrisikogruppe vor.

In Tabelle 6 sind die Baseline Charakteristika der Niedrig- und Hochrisikogruppe der SCORE2 Kohorte aufgelistet.

Tabelle 6: Baseline-Charakteristika der SCORE2 Kohorte

Parameter	Gesamt (n=329)	SCORE2 0-5% (Niedrigrisiko, n=168)	SCORE2 > 5% (Hochrisiko, n=161)	p-Wert
<i>Median (IQR)</i>				
Alter, Jahre	54 (48-62)	49 (45-53)	62 (56-67)	<0,001
BMI, kg/m ²	25,7 (23,2-28,4)	25 (22,7-28,4)	26,2 (23,8-28,1)	0,222
Gesamtcholesterin, mg/dl	175 (145-209)	176 (151-213)	174 (142-202)	0,184
HDL, mg/dl	46 (37-59)	46 (36-61)	46 (37-57)	0,811
Systolischer Blutdruck, mmHg	135 (130-145)	130 (125-140)	140 (130-150)	<0,001
Diastolischer Blutdruck, mmHg	80 (80-90)	83 (80-90)	80 (75-90)	0,003
Dialysedauer, Monate	28 (13-51)	33 (13-52)	25 (14-47)	0,134
<i>n (%)</i>				
Männliches Geschlecht	219 (66,5%)	87 (51,8%)	132 (82,0%)	<0,001
Hypertonus	302 (91,8%)	151 (89,9%)	151 (93,8%)	0,197
KHK	88 (26,7%)	27 (16,1%)	61 (37,9%)	<0,001
pAVK	31 (9,4%)	10 (6,0%)	21 (13,0%)	0,028
zAVK	36 (10,9%)	10 (6,0%)	26 (16,1%)	0,003
Dyslipidämie	118 (35,9%)	49 (29,2%)	69 (42,9%)	0,01
Nikotinabusus	104 (31,6%)	25 (14,9%)	79 (49,1%)	<0,001
Vorherige NTX	59 (17,9%)	40 (23,8%)	19 (11,8%)	0,005

Die numerischen Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U Test und die kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat Test verglichen. (BMI = Body-Mass-Index; HDL = High-Density-Lipoprotein; KHK = Koronare Herzkrankheit; NTX = Nierentransplantation; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; SCORE2 = Systematic Coronary Risk Evaluation 2 und Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older persons; zAVK = zentrale arterielle Verschlusskrankheit)

In der Hochrisikogruppe befanden sich signifikant mehr Männer (Niedrigrisiko 51,8% vs. Hochrisiko 82%, $p < 0,001$) und die Patient*innen waren signifikant älter (Niedrigrisiko 49 (45-53) Jahre vs. Hochrisiko 62 (56-67) Jahre, $p < 0,001$). Die Prävalenz von KHK (Niedrigrisiko 16,1% vs. Hochrisiko 37,9%, $p < 0,001$), pAVK (Niedrigrisiko 6,0% vs. Hochrisiko 13,0%, $p = 0,028$), zAVK (Niedrigrisiko 6,0% vs. Hochrisiko 16,1%, $p = 0,003$) und Nikotinabusus (Niedrigrisiko 14,9% vs. Hochrisiko 49,1%, $p < 0,001$) war in der Hochrisikogruppe signifikant höher als in der Niedrigrisikogruppe. Hochrisikoprobant*innen hatten auch einen signifikant höheren systolischen Blutdruck (Niedrigrisiko 130 (125-140) mmHg vs. Hochrisiko 140 (130-150) mmHg, $p < 0,001$), jedoch einen signifikant niedrigeren diastolischen Blutdruck (Niedrigrisiko 83 (80-90) mmHg vs.

Hochrisiko 80 (75-90) mmHg, $p=0,003$). Auch in dieser Kohorte hatten Niedrigrisikoproband*innen deutlich häufiger bereits vorherige NTX (Niedrigrisiko 23,8% vs. Hochrisiko 11,8%, $p<0,005$).

Tabelle 7: Medikamenteneinnahme der SCORE2 Kohorte

Parameter	Gesamt (n=329)	SCORE2 0-5% (Niedrigrisiko, n=168)	SCORE2 > 5% (Hochrisiko, n=161)	p-Wert
<i>n (%)</i>				
Aspirin	119 (36,2%)	49 (29,2%)	70 (43,5%)	0,007
ACE-Hemmer/Sartane	120 (36,5%)	54 (32,1%)	66 (41,0%)	0,095
Statine	99 (30,1%)	37 (22,0%)	62 (38,5%)	0,001

Die Werte wurden mittels Chi-Quadrat Test verglichen. (ACE = Angiotensin Converting Enzyme; SCORE2 = Systematic Coronary Risk Evaluation 2 und Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older persons)

Weitere signifikante Unterschiede zeigten sich auch in der Einnahme von Aspirin (Niedrigrisiko 29,2% vs. Hochrisiko 43,5%, $p=0,007$) und Statinen (Niedrigrisiko 22,0% vs. Hochrisiko 38,5%, $p=0,001$) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 8: Renale Grunderkrankungen der SCORE2 Kohorte

Parameter	Gesamt (n=329)	SCORE2 0-5% (Niedrigrisiko, n=168)	SCORE2 > 5% (Hochrisiko, n=161)	p-Wert
<i>n (%)</i>				
Glomeruläre Erkrankung	108 (32,8%)	60 (35,7%)	48 (29,8%)	0,255
Tubulointerstitielle Erkrankung	25 (7,6%)	12 (7,1%)	13 (8,1%)	0,75
Vaskuläre Erkrankung	55 (16,7%)	16 (9,5%)	39 (24,2%)	<0,001
Systemische Erkrankung	15 (4,6%)	10 (6,0%)	5 (3,1%)	0,216
Hereditäre Erkrankung	75 (22,8%)	39 (23,2%)	36 (22,4%)	0,854
Sonstige Erkrankungen	51 (15,5%)	31 (18,5%)	20 (12,4%)	0,131

Die Werte wurden mittels Chi-Quadrat Test verglichen. (NTX = Nierentransplantation; SCORE2 = Systematic Coronary Risk Evaluation 2 und Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older persons)

Die häufigste grundlegende Nierenerkrankung war auch bei der SCORE2 Kohorte die glomeruläre Nierenerkrankung (32,8%). In der Hochrisikogruppe waren signifikant mehr Patient*innen an einer vaskulären Nierenkrankheit erkrankt als in der Niedrigrisikogruppe (Niedrigrisiko 9,5% vs. Hochrisiko 24,2%, $p<0,001$), ansonsten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der renalen Grunderkrankung.

In Tabelle 9 sind die Outcomes der Patient*innen der Niedrig- und Hochrisikogruppen der SCORE2 Kohorte aufgelistet.

Tabelle 9: Outcome der SCORE2 Kohorte

Parameter	Gesamt (n=329)	SCORE2 0-5% (Niedrigrisiko, n=168)	SCORE2 > 5% (Hochrisiko, n=161)	p-Wert
		<i>n (%)</i>		
MACE	44 (13,4%)	14 (8,3%)	30 (18,6%)	0,006
Mortalität	22 (6,7%)	7 (4,2%)	15 (9,3%)	0,062
Todesursache				
Kardiovaskuläre Ereignisse	9 (2,7%)	3 (1,8%)	6 (3,7%)	0,328
Infektionen	7 (2,1%)	1 (0,6%)	6 (3,7%)	0,062
Malignome	4 (1,2%)	2 (1,2%)	2 (1,2%)	1,000
Sonstiges/Unbekannt	2 (0,6%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	1,000
Akutes Koronarsyndrom	11 (3,3%)	3 (1,8%)	8 (5,0%)	0,108
Instabile AP	2 (0,6%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)	0,239
NSTEMI	5 (1,5%)	2 (1,2%)	3 (1,9%)	0,679
STEMI	4 (1,2%)	1 (0,6%)	3 (1,9%)	0,362
TIA/Zerebralinssult	8 (2,4%)	2 (1,2%)	6 (3,7%)	0,166
Herzinsuffizienz	9 (2,7%)	3 (1,8%)	6 (3,7%)	0,328

Die Werte wurden mittels Chi-Quadrat Test verglichen. (AP = Angina pectoris; MACE = Major Adverse Cardiovascular Event; NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt; SCORE2 = Systematic Coronary Risk Evaluation 2 und Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older persons; STEMI = ST-Hebungsinfarkt; TIA = Transitorische ischämische Attacke)

Innerhalb von 5 Jahren nach NTX war bei 13,4% aller Patient*innen ein MACE eingetreten, in der Hochrisikogruppe jedoch signifikant häufiger (Niedrigrisiko 8,3% vs. Hochrisiko 18,3%, $p=0,006$). Die 5-Jahres-Mortalität, Todesursachen und die einzelnen CV-Ereignisse unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. In Abbildung 7 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Niedrig- und Hochrisikogruppen der ESC-SCORE Kohorte und der SCORE2 Kohorte dargestellt. Bei beiden Scores war die kumulative Wahrscheinlichkeit, kein MACE zu erleiden, in der Hochrisikogruppe deutlich niedriger als in der Niedrigrisikogruppe, wobei der Unterschied bei der SCORE2 Kohorte am stärksten ausgeprägt war. Beim Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für die ESC-SCORE Kohorte mittels Log-Rank-Test ergab sich ein p-Wert von 0,045 und damit ein signifikanter Unterschied für den Eintritt eines MACE bei den Patient*innen der Niedrig- und Hochrisikogruppe. Der Log-Rank-Test für die SCORE2 Kohorte zeigte mit einem p-Wert von 0,001 ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

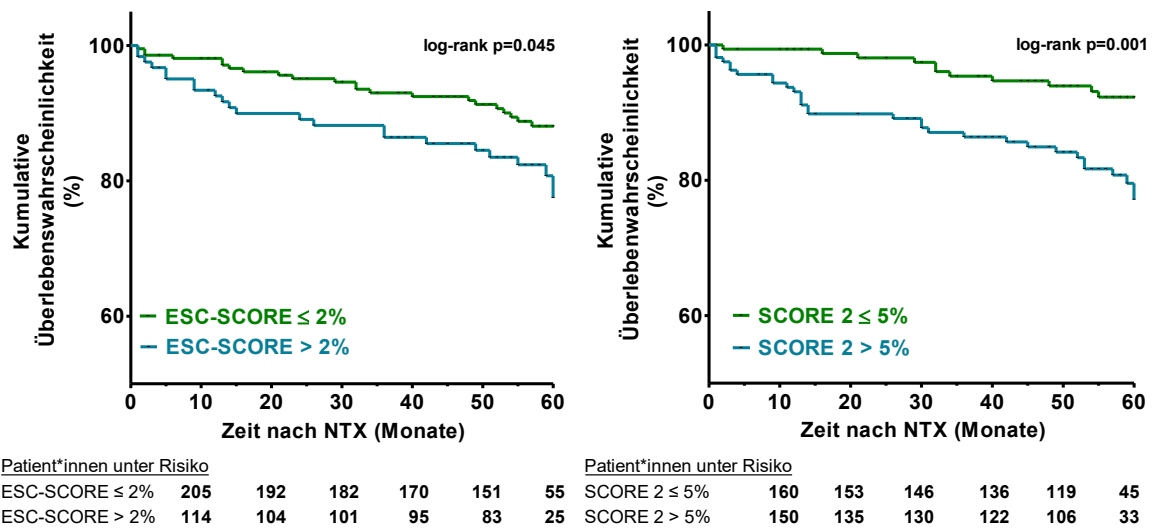


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für MACE nach Risikogruppen bei der ESC-SCORE Kohorte (links) und der SCORE2 Kohorte (rechts)

Die Überlebenswahrscheinlichkeit beschreibt in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit, kein MACE zu erleiden.
 Links: ESC-SCORE $\leq 2\%$ = Niedrigrisikogruppe, ESC-SCORE $> 2\%$ = Hochrisikogruppe. (ESC-SCORE = European Society of Cardiology-Systematic Coronary Risk Evaluation; NTX = Nierentransplantation)
 Rechts: SCORE2 $\leq 5\%$ = Niedrigrisikogruppe, SCORE2 $> 5\%$ = Hochrisikogruppe. (SCORE2 = Systematic Coronary Risk Evaluation 2 und Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older persons)

4 Diskussion

Die NTX geht mit einem deutlich erhöhtem Risiko für CV-Ereignisse einher und diese sind die häufigste Todesursache bei KTR mit funktionierendem Transplantat (38). Um das post-Transplantat Überleben bestmöglich zu gewährleisten, wird vor der Aufnahme auf die Transplantationswarteliste eine CV-Risikoevaluation durchgeführt (37, 117). Die derzeit durchgeführten Screening-Maßnahmen sind teils risikoreich, invasiv, teuer und ihre Effektivität nicht nachgewiesen. Besonders die ISCHEMIA-CKD Studie sowie eine Post-hoc Analyse, welche keinen Vorteil einer CAG und Revaskularisierung feststellen konnten, werfen Zweifel an einem aggressiven prätransplantären CV-Screening und Management auf (145, 146, 148, 150). Als Alternative könnten CV-Risikoscores eingesetzt werden. Diese werden in Guidelines für die Risikoeinschätzung in der Allgemeinbevölkerung empfohlen (151, 152). Bei der Entwicklung solcher Scores werden CKD-Patient*innen, vor allem jene mit fortgeschrittener Erkrankung, meist ausgeschlossen (155, 156, 173). Liegt eine CKD vor, gelten die Betroffenen laut ESC als Hochrisikokandidat*innen für CVD und die Nutzung der Scores ist deshalb in dieser Patient*innengruppe nicht vorgesehen (154). Um gefährdete Patient*innen vor der NTX zu identifizieren und so eine gezielte Intervention durchzuführen, ist eine differenzierte Beurteilung des CV-Risikos nötig. Erst wenige Studien haben sich mit der Anwendung bekannter CV-Risikoscores in der CKD-Population beschäftigt. Diese monozentrische, respektive Studie untersuchte, ob sich das Auftreten eines MACE innerhalb von 5 Jahren nach NTX anhand der Ergebnisse der Risikoevaluation mittels ESC-SCORE und SCORE2 bei Patient*innen auf der NTX-Warteliste vorhersagen lässt. Dafür wurden die Score-Werte aller Proband*innen berechnet und auf Basis dieser erfolgte die Einteilung in Risikogruppen. Der Median der jeweiligen Scores diente als Grenzwert für die Gruppeneinteilung: Proband*innen mit einem Score kleiner oder gleich des Medians wurden der Niedrigrisikogruppe, Proband*innen mit einem Score größer des Medians der Hochrisikogruppe zugeteilt. Beim ESC-SCORE und beim SCORE2 hatten die Hochrisikoproband*innen eine deutlich höhere Prävalenz der typischen CV-Risikoparameter: viele davon waren Männer und Raucher, sie waren älter und hatten einen höheren Blutdruck. Eben diese Parameter fließen in die Berechnung der beiden Scores ein. Zudem hatten die Patient*innen in der Hochrisikogruppe häufiger vorbestehende CVD: KHK, pAVK und zAVK. Personen in der Hochrisikogruppe des ESC-SCORE hatten prozentuell eine höhere Rate an 5-Jahres MACE, sowie eine höhere 5-Jahres Mortalität, diese Unterschiede waren aber nicht signifikant. Dies könnte sich jedoch bei einer größeren

Stichprobe ändern. Anders war es bei dem neueren SCORE2: In der Hochrisikogruppe erlitten 18,6% der Proband*innen ein MACE und somit signifikant mehr als in der Niedrigrisikogruppe mit 8,3% ($p=0,006$). In der ESC-SCORE- und in der SCORE2-Kohorte traten alle CV-Ereignisse (Akutes Koronarsyndrom, TIA/Zerebralinisult und HI) häufiger in der Hochrisikogruppe auf, jedoch konnte auch hier, eventuell aufgrund der geringen Fallzahlen, keine Signifikanz festgestellt werden. Um das Auftreten eines MACE über den Beobachtungszeitraum zu beurteilen, wurden die Wahrscheinlichkeiten des MACE-freien Überlebens der Niedrig- und Hochrisikogruppe mittels Log-Rank-Test verglichen. Hierbei wurde für beide Risikoscores ein signifikanter Unterschied zwischen den Risikogruppen festgestellt. Beide Scores konnten also erfolgreich Patient*innen mit erhöhtem CV-Risiko identifizieren. Jedoch erlitt eine nicht zu vernachlässigende Anzahl an Proband*innen, welche als Niedrigrisiko-Patient*innen eingeschätzt wurden, innerhalb der ersten 5 Jahre nach NTX ein MACE. In der ESC-SCORE Kohorte betraf das 12%, in der SCORE2 Kohorte waren es mit 8,3% etwas weniger. Ein niedriger Risikoscore-Wert schließt somit ein MACE nicht aus. Hier müssen sinnvolle Grenzwerte für die Risikoeinschätzung festgelegt werden. Für diese Studie wurde der Median der Risikowerte herangezogen, so scheinen jedoch einige gefährdete Kandidat*innen übersehen zu werden. Reuter et al untersuchten ebenfalls den ESC-SCORE bei Patient*innen auf der NTX-Warteliste und stellten eine gute Verlässlichkeit in der Risikoeinschätzung über einen 4-jährigen Beobachtungszeitraum fest. Im Gegensatz zu unserer Studie gab es neben Hoch- und Niedrigrisiko zusätzlich eine Gruppe für moderates Risiko. Außerdem wurden in der Studie zwei weitere Risikoscores, der Framingham- und PROCAM-Score, untersucht. Diese werden aus ähnlichen Parametern wie der ESC-SCORE berechnet, der PROCAM bezieht zusätzlich CVD in der Familie und Vorliegen von DM mit ein. Im Vergleich schnitt der ESC-SCORE am besten in der Prädiktion von CV-Ereignissen ab (174). Auch Herzog et al. evaluierten den ESC-SCORE bei 369 CKD-Patient*innen auf der Warteliste anhand des Outcomes über durchschnittlich 8 Jahre nach NTX. Proband*innen mit einem Score $>5\%$ wurden in die Hochrisikogruppe eingeteilt. Diese Gruppe hatte eine signifikant höhere CV- und Allgemeinmortalität. Die 3-Jahres Mortalität konnte jedoch nicht ausreichend vorhergesagt werden. Zusätzlich fand die Studie auch, dass mithilfe des ESC-SCORE die Wahrscheinlichkeit eines Transplantat-Verlusts eingeschätzt werden konnte. Weiters wurden der Framingham-, PROCAM- und ASSIGN-Risikoscore untersucht. Letzterer verwendet ähnliche Parameter wie PROCAM, zusätzlich wird noch das Vorliegen rheumatoider Arthritis erhoben. Diese Scores ermöglichten ebenfalls eine verlässliche Risikoevaluation in der NTX-Population (157).

Anzumerken ist hierbei, dass in mehreren anderen Studien eine Unterschätzung des CV-Risikos durch CV-Risikoscores in KTR festgestellt wurde (175). Unseres Wissens gibt es keine Vergleichsstudie, welche SCORE2 in der NTX-Population validiert hat. In unserer Studie wurden ESC-SCORE und SCORE2 untersucht, da diese in der klinischen Praxis etabliert sind und nur relativ wenige und routinemäßig erhobene Parameter zur Berechnung benötigt werden. Somit waren bei möglichst vielen unserer NTX-Patient*innen die erforderlichen Werte vorhanden. Es gibt jedoch noch viele weitere CV-Risikoscores. Einige davon verwenden auch CKD-Parameter in ihrer Kalkulation. Dadurch ergibt sich laut Matsushita et al. eine höhere Genauigkeit der Einschätzung im Gegensatz zur alleinigen Verwendung traditioneller Risikofaktoren (176). Matsushita et al. veröffentlichten 2020 eine Erweiterung des ESC-SCORE und eines weiteren Risikoscores, der Pooled Cohort Equation, bei der zusätzlich auch Parameter der Nierenfunktion in die Risikoberechnung einfließen. Somit soll eine präzisere Einschätzung auch bei CKD-Erkrankten ermöglicht werden. Die Erweiterung wird als CKD-Patch bezeichnet und erfordert die Angabe von eGFR und/oder Albuminurie (als ACR im Spontanurin), welche beide relativ häufig erhoben werden. In der Studie zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Risikoeinschätzung, besonders beim ESC-SCORE, durch den CKD-Patch (177). 2023 veröffentlichten Matsushita et al. auch einen CKD-patch für SCORE2. Es wurden drei verschiedene Erweiterungen entwickelt: Bei einem ist nur die Angabe der eGFR nötig, bei einem eGFR und ACR und bei einem eGFR und Proteinurie mittels Harnstreifentest. Die Erweiterungen, welche auch Proteinurie miteinbeziehen, ermöglichten die beste Einschätzungen des CV-Risikos (178). Es ist also zu vermuten, dass die CV-Evaluation vor NTX mithilfe dieser CKD-Add-Ons weiter verbessert werden könnte. Der Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trials (INDANA) Score bezieht für die Risikoberechnung unter anderem die Serum-Kreatininkonzentration mit ein und könnte somit ebenfalls interessant für die prätransplantäre Evaluation sein (179). Laut Salerno et al. erwies sich der Score als zufriedenstellender Prädiktor für CVD in einer Kohorte von 750 KTR (180). 2022 wurde der Cardiovascular Literature-Based Risk Algorithm (CALIBRA) veröffentlicht, welcher das jährliche Risiko einer Hospitalisation aufgrund CVD bei nicht dialysierten CKD-Patient*innen kalkuliert. Er basiert auf 31 Risikoparametern, darunter traditionelle, aber auch nierenspezifische Faktoren wie Serumkreatinin, Albuminurie und Harnsäure. CALIBRA wurde in zwei verschiedenen CKD-Populationen validiert und schnitt im Vergleich mit dem INDANA-Score besser ab (181). Die Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Studie entwickelte ebenfalls CV-Risikomodelle auf Basis von Daten von CKD-

Patient*innen, welche das 10-Jahres Risiko von fatalen oder nicht-fatalen MI und Insult anhand CVD- und CKD-Parametern evaluieren sollen (182). CALIBRA und CRIC-Score scheinen beide eine verlässliche Risikoeinschätzung bei CKD-Patient*innen zu ermöglichen, wurden aber unseres Wissens bisher nicht in einer ESKD- oder KTR-Population validiert. Sie stellen aufgrund ihrer Zielgruppe der CKD-Erkrankten eine vielversprechende Möglichkeit zur NTX-Evaluation dar.

4.1 Limitationen und Stärken

Zu den Stärken dieser retrospektiven Studie gehört die umfassende und detaillierte Erhebung zahlreicher Patient*innendaten eines großen mitteleuropäischen Patient*innenkollektivs innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren. Außerdem hervorzuheben ist das lange Follow-up bis 5 Jahre nach NTX, wodurch eine gute Beurteilung des CV-Outcomes ermöglicht wurde. Das retrospektive Design zieht jedoch auch Nachteile nach sich. Aufgrund fehlender Daten und somit fehlender Möglichkeit zur Berechnung der Risikoscores musste ein großer Teil der Patient*innen exkludiert werden. Des Weiteren wurden die für die Berechnung der Risikoscores benötigten Parameter nicht einheitlich erhoben, sondern die Werte könnten durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden schwanken (z.B. Ruhephase vor Blutdruckmessung). Zudem sind die dokumentierten Werte nur Momentaufnahmen und könnten die tatsächliche Risikosituation der Patient*innen unzureichend widerspiegeln (beispielsweise einmalig erhöhter Blutdruck aufgrund Nervosität). Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kann lediglich eine Assoziation, aber keine Kausalität zwischen höheren Risikoscore-Wert und den Outcomes nach NTX nachgewiesen werden. Zur Feststellung von Kausalitäten werden prospektive Studien zu diesem Thema benötigt.

4.2 Fazit

Diese retrospektive Studie konnte einen Zusammenhang zwischen höheren Werten der Risikoscores ESC-SCORE und SCORE2 und der Wahrscheinlichkeit eines MACE bei NTX-Patient*innen zeigen. Somit könnten diese Scores eine leicht durchzuführende und günstige Methode der Identifikation von Patient*innen mit besonders hohem CV-Risiko vor NTX darstellen. Im Hinblick auf zukünftige Forschung wären weitere Untersuchungen in diese Richtung, sowie Definitionen von in dieser Population sinnvollen Grenzwerten für die Einteilung als Hochrisikopatient*innen aufschlussreich. Die Evaluation von Risikoscores, die für CKD-Patient*innen entwickelt wurden, bei NTX-Kandidat*innen wäre ebenfalls

interessant. So könnte die CV-Evaluation und somit auch das Outcome der KTR in Zukunft potenziell verbessert werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDWG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314.
2. Tarwater K. Estimated glomerular filtration rate explained. *Mo Med.* 2011;108(1):29-32.
3. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.
4. Inker LA, Titan S. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(5):736-49.
5. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19-62.
6. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA.* 2019;322(13):1294-304.
7. Gupta R, Woo K, Yi JA. Epidemiology of end-stage kidney disease. *Semin Vasc Surg.* 2021;34(1):71-8.
8. Fletcher BR, Damery S, Aiyegbusi OL, Anderson N, Calvert M, Cockwell P, et al. Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2022;19(4):e1003954.
9. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(2):104-14.
10. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
11. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s9.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1-S87.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127.
14. Maxson R, Starr J, Sewell J, Lyas C. SGLT2 Inhibitors to Slow Chronic Kidney Disease Progression: A Review. *Clin Ther.* 2024;46(1):e23-e8.
15. Vale L, Cody J, Wallace S, Daly C, Campbell M, Grant A, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) versus hospital or home haemodialysis for end-stage renal disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2004(4):CD003963.
16. National Kidney F. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930.

17. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-S103.
18. Venkataraman S, Kendrick J. Barriers to kidney transplantation in ESKD. *Semin Dial*. 2020;33(6):523-32.
19. Sinnakirouchenan R, Holley JL. Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(6):428-32.
20. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2093-109.
21. Chaudhry D, Chaudhry A, Peracha J, Sharif A. Survival for waitlisted kidney failure patients receiving transplantation versus remaining on waiting list: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e068769.
22. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-30.
23. Abramyan S, Hanlon M. Kidney Transplantation. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2024.
24. Huang Y, Samaniego M. Preemptive kidney transplantation: has it come of age? *Nephrol Ther*. 2012;8(6):428-32.
25. Rana Magar R, Knight SR, Maggiore U, Lafranca JA, Dor F, Pengel LHM. What are the benefits of preemptive versus non-preemptive kidney transplantation? A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2023;37(4):100798.
26. Lomero M, Gardiner D, Coll E, Haase-Kromwijk B, Procaccio F, Immer F, et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int*. 2020;33(1):76-88.
27. Boerstra BA, Boenink R, Astley ME, Bonthuis M, Abd ElHafeez S, Arribas Monzon F, et al. The ERA Registry Annual Report 2021: a summary. *Clin Kidney J*. 2024;17(2):sfad281.
28. Argani H. Expanded Criteria Donors. *Exp Clin Transplant*. 2022;20(Suppl 4):13-9.
29. Querard AH, Foucher Y, Combescure C, Dantan E, Larmet D, Lorent M, et al. Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2016;29(4):403-15.
30. Mihaly S, Smudla A, Ablonczy L, Kobori L, Nemes B, Renyi-Vamos F, et al. The First 5 Years of the Newest Eurotransplant Member State: Hungarian Results of International Organ Exchange From 2014 to 2018. *Transplant Proc*. 2021;53(5):1394-401.
31. Doxiadis, II, Smits JM, Persijn GG, Frei U, Claas FH. It takes six to boogie: allocating cadaver kidneys in Eurotransplant. *Transplantation*. 2004;77(4):615-7.
32. Al-Adra D, Al-Qaoud T, Fowler K, Wong G. De Novo Malignancies after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(3):434-43.

33. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010;77(4):299-311.
34. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after Kidney Transplantation: An Analysis by Era and Time Post-Transplant. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(12):2887-99.
35. Lai X, Zheng X, Mathew JM, Gallon L, Leventhal JR, Zhang ZJ. Tackling Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises. *Front Immunol.* 2021;12:661643.
36. Langewisch E, Mannon RB. Chronic Allograft Injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(11):1723-9.
37. Ewing EC, Edwards AR. Cardiovascular Disease Assessment Prior to Kidney Transplantation. *Methodist Deakey Cardiovasc J.* 2022;18(4):50-61.
38. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2015;28(1):10-21.
39. Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant.* 2015;5(4):183-95.
40. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int.* 2010;23(12):1191-204.
41. Birdwell KA, Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(12):1878-89.
42. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(5):760-73.
43. Reggiani F, Moroni G, Ponticelli C. Cardiovascular Risk after Kidney Transplantation: Causes and Current Approaches to a Relevant Burden. *J Pers Med.* 2022;12(8).
44. Burnier M, Damianaki A. Hypertension as Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease. *Circ Res.* 2023;132(8):1050-63.
45. Thomas B, Taber DJ, Srinivas TR. Hypertension after kidney transplantation: a pathophysiologic approach. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(5):458-69.
46. 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;25(7):1554-62.
47. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(6):1248-60.
48. Conte C, Secchi A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol.* 2018;55(8):763-79.
49. Martinez Cantarin MP. Diabetes in Kidney Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021;28(6):596-605.
50. Cascais de Sa D, Santos L, Rodrigues L, Romaozinho C, Guedes Marques M, Macario F, et al. Post-Kidney-Transplant Diabetes: Evaluation of Risk Factors. *Transplant Proc.* 2019;51(5):1597-600.

51. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant*. 2010;10(2):338-53.
52. Badiou S, Cristol JP, Mourad G. Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep*. 2009;9(4):305-11.
53. Ponticelli C, Arnaboldi L, Moroni G, Corsini A. Treatment of dyslipidemia in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(3):257-67.
54. Chmielnicka K, Heleniak Z, Dębska-Ślizień A. Dyslipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2022;3(2):188-99.
55. Bellos I, Lagiou P, Benetou V, Marinaki S. Efficacy and safety of statin therapy in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):293.
56. Devresse A, Gohy S, Robert A, Kanaan N. How to manage cigarette smoking in kidney transplant candidates and recipients? *Clin Kidney J*. 2021;14(11):2295-303.
57. Di Cocco P, Okoye O, Almario J, Benedetti E, Tzvetanov IG, Spaggiari M. Obesity in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2020;33(6):581-9.
58. Lee JH, McDonald EO, Harhay MN. Obesity Management in Kidney Transplant Candidates: Current Paradigms and Gaps in Knowledge. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021;28(6):528-41.
59. Chan W, Bosch JA, Jones D, McTernan PG, Phillips AC, Borrows R. Obesity in kidney transplantation. *J Ren Nutr*. 2014;24(1):1-12.
60. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75(8):1291-5.
61. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L, et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transplant*. 2012;12(9):2437-45.
62. 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;73(1):51-61.
63. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109(21 Suppl 1):II2-10.
64. Heldal TF, Asberg A, Ueland T, Reisaeter AV, Pischke SE, Mollnes TE, et al. Inflammation in the early phase after kidney transplantation is associated with increased long-term all-cause mortality. *Am J Transplant*. 2022;22(8):2016-27.
65. Abedini S, Holme I, Marz W, Weihrauch G, Fellstrom B, Jardine A, et al. Inflammation in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(7):1246-54.
66. Bamgbola OF. Spectrum of anemia after kidney transplantation: pathophysiology and therapeutic implications. *Clin Transplant*. 2016;30(10):1185-94.
67. Gafter-Gvili A, Gafter U. Posttransplantation Anemia in Kidney Transplant Recipients. *Acta Haematol*. 2019;142(1):37-43.

68. Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Rostami Z, Kalantar E, Afshar R, Beiraghdar F. Anemia after kidney transplantation in adult recipients: prevalence and risk factors. *Transplant Proc.* 2011;43(2):578-80.
69. Ducloux D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chalopin JM. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(1):134-7.
70. van Guldener C, Stam F, Stehouwer CD. Homocysteine metabolism in renal failure. *Kidney Int Suppl.* 2001;78:S234-7.
71. Authors/Task Force M, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131.
72. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Pina IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95(6):1304-17.
73. Derthoo D, Belmans A, Claes K, Bammens B, Ciarka A, Droogne W, et al. Survival and heart failure therapy in chronic dialysis patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: an observational retrospective study. *Acta Cardiol.* 2013;68(1):51-7.
74. Banerjee D, Ma JZ, Collins AJ, Herzog CA. Long-term survival of incident hemodialysis patients who are hospitalized for congestive heart failure, pulmonary edema, or fluid overload. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(6):1186-90.
75. Kute VB, Vanikar AV, Patel HV, Gumber MR, Shah PR, Engineer DP, et al. Significant benefits after renal transplantation in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2014;36(6):854-8.
76. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Hansalia R, Ramos E, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(7):1051-60.
77. Mathur AK, Chang YH, Steidley DE, Heilman R, Khurmi N, Wasif N, et al. Patterns of Care and Outcomes in Cardiovascular Disease After Kidney Transplantation in the United States. *Transplant Direct.* 2017;3(2):e126.
78. 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):720-33.
79. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):16812-23.
80. Cassar A, Holmes DR, Jr., Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(12):1130-46.
81. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3232-45.

82. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(4):331-9.
83. 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;106(8):974-80.
84. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med.* 1998;339(12):799-805.
85. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, Gore JM. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):378-84.
86. Shroff GR, Frederick PD, Herzog CA. Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction. *Am Heart J.* 2012;163(3):399-406.
87. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):496-506.
88. Didier R, Yao H, Legendre M, Halimi JM, Rebibou JM, Herbert J, et al. Myocardial Infarction after Kidney Transplantation: A Risk and Specific Profile Analysis from a Nationwide French Medical Information Database. *J Clin Med.* 2020;9(10).
89. Agrawal S, Garg L, Garg A, Mohananeey D, Jain A, Manda Y, et al. Recent Trends in Management and Inhospital Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Renal Transplant Recipients. *Am J Cardiol.* 2017;119(4):542-52.
90. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(7):2064-89.
91. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med.* 2021;134(12):1457-64.
92. Panuganti KK, Tadi P, Lui F. Transient Ischemic Attack. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2024.
93. Collaborators GBDS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820.
94. Hankey GJ. Stroke. *Lancet.* 2017;389(10069):641-54.
95. Masson P, Kelly PJ, Craig JC, Lindley RI, Webster AC. Risk of Stroke in Patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(9):1585-92.
96. Polinder-Bos HA, Garcia DV, Kuipers J, Elting JWJ, Aries MJH, Krijnen WP, et al. Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(4):1317-25.
97. De La Mata NL, Kelly PJ, Wyld M, Masson P, Al-Shahi Salman R, Webster AC. Excess Stroke Deaths in Kidney Transplant Recipients: A Retrospective Population-based Cohort Study Using Data Linkage. *Transplantation.* 2020;104(10):2129-38.

98. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1).
99. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1978-88.
100. Ley L, Grimminger F, Richter M, Tello K, Ghofrani A, Bandorski D. The Early Detection of Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(48):823-30.
101. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1997;336(2):111-7.
102. Kosmadakis G, Aguilera D, Carceles O, Da Costa Correia E, Boletis I. Pulmonary hypertension in dialysis patients. *Ren Fail*. 2013;35(4):514-20.
103. Sise ME, Courtwright AM, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int*. 2013;84(4):682-92.
104. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, Petroianni A, Ceccarelli D, Graziani E, et al. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study. *Lung*. 2010;188(4):321-9.
105. Kumar G, Sakhuja A, Taneja A, Majumdar T, Patel J, Whittle J, et al. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1584-90.
106. 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;25(9):3090-6.
107. 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;86(10):1384-8.
108. Fu DG. Cardiac Arrhythmias: Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(2):291-6.
109. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J*. 2018;39(24):2314-25.
110. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, Li L, Xiao H, Burroughs TE, et al. Incidence, predictors, and associated outcomes of atrial fibrillation after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(2):288-96.
111. Bansal N, Xie D, Sha D, Appel LJ, Deo R, Feldman HI, et al. Cardiovascular Events after New-Onset Atrial Fibrillation in Adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(12):2859-69.
112. Bao MQ, Shu GJ, Chen CJ, Chen YN, Wang J, Wang Y. Association of chronic kidney disease with all-cause mortality in patients hospitalized for atrial fibrillation and impact of clinical and socioeconomic factors on this association. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:945106.
113. Lenihan CR, Montez-Rath ME, Scandling JD, Turakhia MP, Winkelmayr WC. Outcomes after kidney transplantation of patients previously diagnosed with atrial fibrillation. *Am J Transplant*. 2013;13(6):1566-75.

114. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35.
115. Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y, Merzeliak O, Toashi M, Orion D, et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke*. 2009;40(4):1296-303.
116. Sharif A. The Argument for Abolishing Cardiac Screening of Asymptomatic Kidney Transplant Candidates. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(6):946-54.
117. Prim. Dr. Georg Biesenbach aU-PDGB, Univ.-Prof. Dr. Herwig Holzer³, Dr. Josef Kletzmayer, Prim. MR Dr. Reinhard Kramar, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Oberbauer, Univ.-Prof. Dr. Hans-Krister Stummvoll, ao. Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger. Österreichischer Consensus 2007 "Vorbereitungsuntersuchungen zur Nierentransplantation". *NephroScript*. 2007;10(3):6-11.
118. Skampardoni S, Poulikakos D, Malik M, Green D, Kalra PA. The potential of electrocardiography for cardiac risk prediction in chronic and end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(7):1089-98.
119. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Baines L, Lord S, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(12):CD008691.
120. Zoccali C, Mark PB, Sarafidis P, Agarwal R, Adamczak M, Bueno de Oliveira R, et al. Diagnosis of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(11):733-46.
121. Chiu DY, Green D, Abidin N, Sinha S, Kalra PA. Cardiac imaging in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(4):207-20.
122. Hernandez D. Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: new approach to a deadly disorder. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(7):1682-6.
123. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M, Pieracci L, et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):271-9.
124. Palamuthusingam D, Reyalden R, Johnson DW, Hawley CM, Pascoe EM, Wahi S, et al. Assessment of cardiac structure and function in kidney failure: understanding echocardiography and magnetic resonance imaging for the nephrologist. *Int Urol Nephrol*. 2021;53(4):699-712.
125. Fitzpatrick JK, Ambrosy AP, Parikh RV, Tan TC, Bansal N, Go AS, et al. Prognostic value of echocardiography for heart failure and death in adults with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2022;248:84-96.
126. Sulemane S, Panoulas VF, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic assessment in patients with chronic kidney disease: Current update. *Echocardiography*. 2017;34(4):594-602.
127. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Lord SW, Baines LA, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients: a systematic review of test accuracy studies. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(3):476-87.

128. Bergeron S, Hillis GS, Haugen EN, Oh JK, Bailey KR, Pellikka PA. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2007;153(3):385-91.
129. Neves PO, Andrade J, Moncao H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol Bras.* 2017;50(3):182-9.
130. 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;43(2):313-9.
131. Shimoyama Y, Tsuruta Y, Niwa T. Coronary artery calcification score is associated with mortality in Japanese hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2012;22(1):139-42.
132. 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;8(1):54-8.
133. Fensterseifer DM, Karohl C, Schwartzman P, Costa CA, Veronese FJ. Coronary calcification and its association with mortality in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2009;14(2):164-70.
134. Bashir A, Moody WE, Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Coronary Artery Calcium Assessment in CKD: Utility in Cardiovascular Disease Risk Assessment and Treatment? *Am J Kidney Dis.* 2015;65(6):937-48.
135. Hoffmann U, Ferencik M, Cury RC, Pena AJ. Coronary CT angiography. *J Nucl Med.* 2006;47(5):797-806.
136. Cheng XS, Mohanty S, Turner V, Mastrodicasa D, Winther S, Fleischmann D, et al. Coronary Computed Tomography Angiography in Diagnosing Obstructive Coronary Artery Disease in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med.* 2021;11(1):44-51.
137. Fathala A. Myocardial perfusion scintigraphy: techniques, interpretation, indications and reporting. *Ann Saudi Med.* 2011;31(6):625-34.
138. O. Lindner FB, J. Bucerius, W. Burchert, R. Dörr, M. Hacker, O. Lindner, C. Rischpler, V. Rudolph, W. Schäfer, M. Schäfers, M. Schmidt, S. Silber, J. vom Dahl. S1-Leitlinie Myokard-Perfusions-SPECT(-CT). 2023.
139. Bloemendal NT, Prakken NHJ, Gareb B, Benjamens S, Sanders JSF, Slart R, et al. Prognostic value of single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for the prediction of MACE in pre- kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando).* 2024;38(4):100879.
140. Steinmetz T, Perl L, Zvi BR, Atamna M, Kornowski R, Shiyovich A, et al. The prognostic value of pre-operative coronary evaluation in kidney transplanted patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:974158.
141. Rubio M, Shirwany HAK, Monnin SR, Khouzam RN. Distal Transradial Access for Coronary Angiography and Interventions. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100714.
142. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165.

143. Enkiri SA, Taylor AM, Keeley EC, Lipson LC, Gimple LW, Ragosta M. Coronary angiography is a better predictor of mortality than noninvasive testing in patients evaluated for renal transplantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(6):795-801.
144. Wang LW, Masson P, Turner RM, Lord SW, Baines LA, Craig JC, et al. Prognostic value of cardiac tests in potential kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation.* 2015;99(4):731-45.
145. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1608-18.
146. Herzog CA, Simegn MA, Xu Y, Costa SP, Mathew RO, El-Hajjar MC, et al. Kidney Transplant List Status and Outcomes in the ISCHEMIA-CKD Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(4):348-61.
147. Kopparam RV, Grady D, Redberg RF. Coronary Heart Disease Testing Before Kidney Transplant-A Call for Revised Guidance. *JAMA Intern Med.* 2023;183(4):287-8.
148. Cheng XS, Liu S, Han J, Stedman MR, Baiocchi M, Tan JC, et al. Association of Pretransplant Coronary Heart Disease Testing With Early Kidney Transplant Outcomes. *JAMA Intern Med.* 2023;183(2):134-41.
149. Dunn T, Saeed MJ, Shpigel A, Novak E, Alhamad T, Stwalley D, et al. The association of preoperative cardiac stress testing with 30-day death and myocardial infarction among patients undergoing kidney transplantation. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211161.
150. 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;35(10):1810-8.
151. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596-e646.
152. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75(5):429.
153. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105(3):310-5.
154. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.

155. group Sw, collaboration ESCCr. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-54.
156. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.
157. Herzog AL, Kalogirou C, Wanner C, Lopau K. Comparison of different algorithms for the assessment of cardiovascular risk after kidney transplantation by the time of entering waiting list. *Clin Kidney J.* 2020;13(2):150-8.
158. van Dis I, Kromhout D, Geleijnse JM, Boer JM, Verschuren WM. Evaluation of cardiovascular risk predicted by different SCORE equations: the Netherlands as an example. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(2):244-9.
159. Marques-Vidal P, Rodondi N, Bochud M, Pecoud A, Hayoz D, Paccaud F, et al. Predictive accuracy and usefulness of calibration of the ESC SCORE in Switzerland. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(4):402-8.
160. Baena-Diez JM, Subirana I, Ramos R, Gomez de la Camara A, Elosua R, Vila J, et al. Validity Assessment of Low-risk SCORE Function and SCORE Function Calibrated to the Spanish Population in the FRESCO Cohorts. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(4):274-82.
161. Lindman AS, Veierod MB, Pedersen JI, Tverdal A, Njolstad I, Selmer R. The ability of the SCORE high-risk model to predict 10-year cardiovascular disease mortality in Norway. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(4):501-7.
162. Wohlfahrt P, Bruthans J, Krajcoviechova A, Sulc P, Linhart A, Filipovsky J, et al. Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) and 20-year risk of cardiovascular mortality and cancer. *Eur J Intern Med.* 2020;79:63-9.
163. Hense HW, Koesters E, Wellmann J, Meisinger C, Volzke H, Keil U. Evaluation of a recalibrated Systematic Coronary Risk Evaluation cardiovascular risk chart: results from Systematic Coronary Risk Evaluation Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(4):409-15.
164. Rucker V, Keil U, Fitzgerald AP, Malzahn U, Prugger C, Ertl G, et al. Predicting 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Germany: An Update Based on the SCORE-Deutschland Risk Charts. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162188.
165. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(10):1093-103.
166. Verweij L, Peters RJG, Scholte Op Reimer WJM, Boekholdt SM, Luben RM, Wareham NJ, et al. Validation of the Systematic COronary Risk Evaluation - Older Persons (SCORE-OP) in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Int J Cardiol.* 2019;293:226-30.
167. Piccininni M, Rohmann JL, Huscher D, Mielke N, Ebert N, Logroscino G, et al. Performance of risk prediction scores for cardiovascular mortality in older persons: External validation of the SCORE OP and appraisal. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231097.
168. group SOW, collaboration ESCCr. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2455-67.

169. Csenteri O, Jancso Z, Szollosi GJ, Andreka P, Vajer P. Differences of cardiovascular risk assessment in clinical practice using SCORE and SCORE2. *Open Heart*. 2022;9(2).
170. Kist JM, Vos RC, Mairuhu ATA, Struijs JN, van Peet PG, Vos HMM, et al. SCORE2 cardiovascular risk prediction models in an ethnic and socioeconomic diverse population in the Netherlands: an external validation study. *EClinicalMedicine*. 2023;57:101862.
171. van Trier TJ, Snaterse M, Boekholdt SM, Scholte Op Reimer WJM, Hageman SHJ, Visseren FLJ, et al. Validation of Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) and SCORE2-Older Persons in the EPIC-Norfolk prospective population cohort. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(2):182-9.
172. Temtem M, Mendonca MI, Santos M, Sa D, Sousa F, Freitas S, et al. Validation of the SCORE2 risk prediction algorithm in a Portuguese population: A new model to estimate 10-year cardiovascular disease incidence in Europe. *Rev Port Cardiol*. 2024;43(8):437-44.
173. Soomro QH, Charytan DM. Cardiovascular Risk Prediction Scores in CKD: What Are We Missing? *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(3):462-4.
174. Reuter S, Reiermann S, Malyar V, Schutte-Nutgen K, Schmidt R, Pavenstadt H, et al. A Comparison of Different Algorithms for the Assessment of Cardiovascular Risk in Patients at Waiting List for Kidney Transplantation. *PLoS One*. 2016;11(10):e0161927.
175. Mansell H, Stewart SA, Shoker A. Validity of cardiovascular risk prediction models in kidney transplant recipients. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:750579.
176. 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;3(7):514-25.
177. Matsushita K, Jassal SK, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Incorporating kidney disease measures into cardiovascular risk prediction: Development and validation in 9 million adults from 72 datasets. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100552.
178. Matsushita K, Kaptoge S, Hageman SHJ, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, et al. Including measures of chronic kidney disease to improve cardiovascular risk prediction by SCORE2 and SCORE2-OP. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(1):8-16.
179. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ*. 2001;323(7304):75-81.
180. Salerno MP, Zichichi E, Rossi E, Favi E, Gargiulo A, Spagnoletti G, et al. Evolution of causes of mortality in renal transplantation in the last 10 years. *Transplant Proc*. 2010;42(4):1077-9.
181. Neri L, Lonati C, Titapiccolo JI, Nadal J, Meiselbach H, Schmid M, et al. The Cardiovascular Literature-Based Risk Algorithm (CALIBRA): Predicting Cardiovascular Events in Patients With Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease. *Front Nephrol*. 2022;2:922251.
182. Bundy JD, Rahman M, Matsushita K, Jaeger BC, Cohen JB, Chen J, et al. Risk Prediction Models for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease: The CRIC Study. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(3):601-11.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:

- Name und Version des Tools: ChatGPT, GPT-4
- Anbieter: OpenAI
- Datum der Generierung der Inhalte: März 2025
- Adresse (URL des Tools): <https://chat.openai.com>