

**Diplomarbeit**

**Biomarker und ihr prädiktiver Wert auf kardiovaskuläres Risiko nach  
Nierentransplantation**

eingereicht von

**Katharina Anna Rahm, B.A.**

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

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

unter der Anleitung von

Dr.med. Andras Tamas Deak, PhD. und  
Univ.-Prof. Dr.med.univ. Alexander Rosenkranz

Graz, 12.06.2020

### *Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 12.06.2020*

*Katharina Rahm eh*

---

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich bei vielen Personen, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben bedanken. Ohne die Unterstützung derer hätte sie in dieser Form nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Erstbetreuer Dr.med. Andras Tamas Deak, PhD., der meine Arbeit stets mit viel Verständnis und Engagement trotz stressigen Klinikalltags unterstützt hat. Für konstruktive Anregungen danke ich ebenso Univ.-Prof. Dr.med.univ. Alexander Rosenkranz, der meine Diplomarbeit als zweiter Gutachter betreut hat und auch die Durchführung des speziellen Forschungsmoduls ermöglicht hat. Außerdem möchte ich mich auch recht herzlich bei Kerstin Schweighofer bedanken, die mich tatkräftig bei der Datenerhebung unterstützt hat.

Mein besonderer Dank gilt schließlich meinen Eltern Dr. med Siegfried Rahm und Barbara Rahm, die mir so vieles ermöglicht haben und mich auf meinem Weg zum und im Medizinstudium immer unterstützt haben.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, es war eine wundervolle Studienzeit mit euch!

## Zusammenfassung

Chronische Niereninsuffizienz (CKD) und Nierentransplantation (NTX) sind mit stark erhöhtem kardiovaskulärem Risiko assoziiert und sind eine der Haupttodesursachen mit funktionierendem Graft. Deshalb ist eine genaue Untersuchung der Patienten und Patientinnen vor als auch nach NTX von enormer Bedeutung. In diesem Rahmen werden auch routinemäßig Laborwerte bestimmt, um eine optimale Versorgung zu gewährleisten. Es wurde eine retrospektive Analyse der Laborwerte durchgeführt, in der Werte, die vor und nach NTX routinemäßig erhoben werden, genauer analysiert worden sind. Das Ziel war Laborparameter zu identifizieren, die möglicherweise einen prädiktiven Wert auf kardiovaskuläres Risiko haben. Als kardiovaskulärer Endpunkt wurde ein Major Adverse Cardiac Event (MACE) definiert.

Hierfür wurden in einer retrospektiven Analyse alle erwachsenen Patienten und Patientinnen (N=502), die zwischen 2003 und 2014 am LKH Graz transplantiert wurden, einbezogen. Zu einer bezüglich Demographie, Komorbiditäten und kardiovaskulärer Risikofaktoren bereits gut charakterisierten Studienpopulation wurden Laborparameter zu vier verschiedenen Zeitpunkten erhoben: erstes Labor zu einem Zeitpunkt vor NTX (t1), erstes ambulantes Labor nach NTX (t2), 52 +/- 8 Wochen nach NTX (t3), 104 +/- 8 Wochen nach NTX (t4). Es wurden zu t1 folgende Parameter erhoben: Troponin T, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride. Zudem wurden zu allen 4 Zeitpunkten (t1-t4) folgende Werte erhoben: Kreatinin, Harnstoff, GFR, Phosphat, Albumin, HbA1c, CRP, PTH, ACR. Die Gewinnung der Daten erfolgte aus dem Dokumentationssystem des LKH Graz (MEDOCS) und den Patienten -und Patientinnen Akten.

Schlechteres kardiovaskuläres Outcome zeigte sich bei Patienten und Patientinnen mit schlechterer Nierenfunktion im ersten Jahr nach NTX. Zudem auch bei Patienten und Patientinnen mit vermehrter Albuminurie. Des Weiteren war das CV Outcome schlechter bei höheren Troponinwerten vor NTX.

Zudem fand sich ein Unterschied im PTH im ersten Jahr nach NTX und scheint eine Rolle im kurzfristigen kardiovaskulären Outcome zu haben. Die Studienlage hierzu ist sehr heterogen bzw. mit unserer Studie nicht vergleichbar, sodass weitere Untersuchungen notwendig sind. Die Ergebnisse müssen zusätzlich vor dem Hintergrund gesehen werden, dass es sich um eine retrospektive Arbeit handelt und die MACE-Inzidenz mit 43 sehr gering ist. Zudem sollte beachtet werden, dass sich die beiden Gruppen auch bezüglich

---

Alter, Dialysedauer und Komorbiditäten unterscheiden und auch dies viele der Unterschiede erklären könnte. Hier sind weitere Studien nötig, um die Bedeutung des PTH für das kurzfristige kardiovaskuläre Outcome final zu klären.

---

## **Abstract**

Chronic kidney disease (CKD) and kidney transplantation (KT) are associated with a high risk of cardiovascular disease (CVD). CVDs are one of the main causes of death in patients with a functioning graft. Therefore, it is crucial to check patients before and after transplantation. An important part of these close controls are laboratory controls to provide optimal aftercare. A retrospective evaluation of laboratory biomarkers was performed before and after KT, in order to identify biomarkers bearing a predictive value in cardiovascular outcome after KT.

In a retrospective chart review adult KT recipients (N=502) between 2003 and 2014 from the LKH Graz were evaluated. A well-characterised study population concerning demography, comorbidities and cardiovascular risk factors was already available. Laboratory parameters at four time points were additionally considered in this study: first time of measurement was taken while on the waiting list for KT (t1), second was the first outpatient laboratory after KT (t2), third was 52 +/- 8 weeks (t3) after KT and the fourth was 104 +/-8 weeks (t4). The following laboratory parameters were only recorded at the first time point (t1): troponin T, cholesterol, HDL, LDL, triglycerides. Serum creatinine, urea, GFR, phosphate, albumin, CRP, Hba1c, PTH and ACR were recorded at all time points (t1-t4). Data was collected from the documentation system at the LKH Graz (MEDOCS) and from patient charts. The cardiovascular endpoint was defined as a Major Adverse Cardiac Event (MACE).

There was a significantly worse cardiovascular outcome in patients with poorer kidney function in the first year after KT. Furthermore patients with a lower ACR in the second year after KT showed a better cardiovascular outcome. Patients without a MACE had a significantly lower troponin T while waitlisted for KT.

Interestingly, in this cohort, PTH was significantly higher in the group suffering a MACE in the first year after KT, and contradicts other studies in the field. Our results were limited by the retrospective design of the study, as well the generally low incidence of MACE. It should also be considered that patients suffering post-transplant MACE were older, had a longer dialysis vintage as well as more comorbidities. In the course of current thesis we described an association between higher post-transplant PTH levels and worse post-transplant cardiovascular outcomes, however, further research is essential to clarify the predictive value for PTH for CVD after KT.

---

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	
Zusammenfassung .....	
Abstract .....	
Glossar und Abkürzungen .....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
<b>1. Chronische Niereninsuffizienz und kardiovaskuläres Risiko .....</b>	<b>1</b>
<i>1.1 Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen bei Niereninsuffizienz.....</i>	<i>2</i>
1.1.1 Urämie .....	3
1.1.2 Chronic Kidney Disease - Mineral Bone Disorder .....	4
1.1.3 Oxidativer Stress .....	7
1.1.4 Chronische Entzündung .....	8
1.1.5 Anämie.....	8
1.1.6 Hypertonus und pathologische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems .....	9
<i>1.2 Nierentransplantation (NTX) und kardiovaskuläres Risiko.....</i>	<i>9</i>
1.2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren nach NTX .....	10
1.2.1.1 Klassische Risikofaktoren nach NTX.....	10
1.2.1.2 Post- NTX Diabetes .....	10
1.2.1.3 Immunsuppression .....	11
<i>1.3 Ausgewählte Biomarker in der Einschätzung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei chronischer Niereninsuffizienz.....</i>	<i>11</i>
1.3.1 Alter .....	12
1.3.2 Albuminurie .....	12
1.3.4 (Negative) Akut Phase Proteine .....	12
1.3.5 Nierenfunktion.....	13
1.3.6 Troponin.....	14
1.3.7 Parathormon.....	14
1.4 Zielsetzung.....	15
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>16</b>
2.1 Patientenkollektiv.....	16
2.2 Statistik.....	18

---

<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>19</b>
3.1 Vergleich der MACE mit der non MACE Kohorte .....	23
3.2 Vergleich der high risk mit der low risk Kohorte.....	27
3.3. Vergleich der HD mit der non HD Kohorte.....	31
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>35</b>
4.1 Biomarker und ihr prädiktiver Wert auf kardiovaskuläres Risiko.....	35
4.2 Parameter bei Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis.....	36
4.3 Parameter bei Patienten und Patientinnen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko vor NTX	38
4.4 Parameter in Abhängigkeit von der Nierenersatztherapie.....	40
4.5. Limitationen .....	40
4.6 Fazit.....	41
<b>5. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>.....</b>

---



## **Glossar und Abkürzungen**

ACR: Albumin Creatinin Ratio

CKD: Chronic Kidney Disease /chronische Niereninsuffizienz

CKD- MBD: Chronic Kidney Disease - mineral bone disorder

CMV Cytomegalievirus

CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen

eNOS: endotheliale Stickstoffmonoxid- Oxidase

ECD: extended criteria donor

EPO: Erythropoetin

ESRD: End Stage Renal Disease

GFR: Glomuläre Filtrationsrate

HbA1c: Hämoglobin A1c

HCV: Hepatitis C Virus

HD: Hämodialyse

HDL: High Density Lipoprotein

LDL: Low Density Lipoprotein

MACE: Major Adverse Cardiac Event

MIA: Malnutrition, Inflammation, Arteriosklerose

NODAT: New Onset Diabetes after Transplantation

NTproBNP: N-terminales pro brain natriuretic peptide

NTX: Nierentransplantation

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

PTH: Parathormon

RAS: Renin-Angiotensin-System

ROS: Reaktive Sauerstoffspezies

RNS: Reaktive Stickstoffspezies

TNF-  $\alpha$ : Tumornekrosefaktor alpha

UACR: Albumin – Kreatinin – Ratio im Spontanharn

zAVK: zentrale arterielle Verschlusskrankheit

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Kardiovaskuläre Events in Zusammenhang mit der GFR angelehnt an Go et.al (5)	1
<b>Abbildung 2:</b> Pathophysiologische Mechanismen des CVD Risikos bei CKD angelehnt an Tnagri et al. (11)	2
<b>Abbildung 3:</b> Übersicht über die Zusammenhänge zwischen Niere, Skelett und kardiovaskulärem System bei transplantierten und nicht transplantierten Patienten und Patientinnen angelehnt an Seifert et al.	7
<b>Abbildung 4:</b> Laborverlauf der gesamten Studienpopulation über den gesamten Beobachtungszeitraum	21
<b>Abbildung 5:</b> Vergleich der MACE mit der non MACE Kohorte bezüglich Median und IQR zu allen 4 Messzeitpunkten für die Parameter, die vor und nach NTX erhoben wurden. * $p < 0.05$ , MACE vs non MACE (Mann- Whitney-U Test	24
<b>Abbildung 6:</b> Vergleich der MACE mit der non MACE Kohorte bezüglich Median und IQR für die Parameter, die nur vor NTX erhoben wurden. * entspricht einem signifikantem Unterschied in den beiden Gruppen (Mann- Whitney-U Test)	27
<b>Abbildung 7:</b> Vergleich der high risk mit der low risk Kohorte bezüglich Median und IQR für die Parameter, die nur vor NTX erhoben wurden.	28
<b>Abbildung 8:</b> Vergleich der HR mit der LR Kohorte bezüglich Median und IQR zu allen 4 Messzeitpunkten für die Parameter, die vor und nach NTX erhoben wurden. * entspricht einem signifikantem Unterschied in den beiden Gruppen (Mann- Whitney-U Test)	29
<b>Abbildung 9:</b> Vergleich der HD und der non-HD Kohorte bezüglich Median und IQR für die Parameter, die nur vor NTX erhoben wurden.	32
<b>Abbildung 10:</b> Vergleich der HD mit der non-HD Kohorte bezüglich Median und IQR zu allen 4 Messzeitpunkten für die Parameter, die vor und nach NTX erhoben wurden. * entspricht einem signifikantem Unterschied in den beiden Gruppen (Mann- Whitney-U Test)	33

## Tabellenverzeichnis

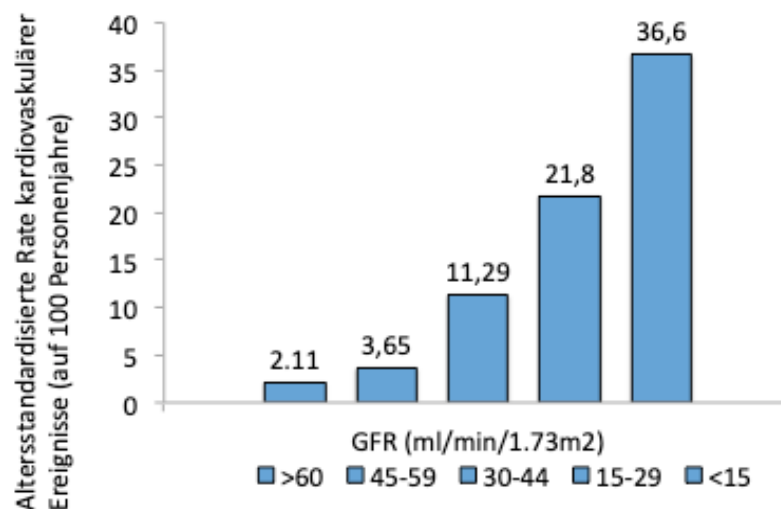
<b>Tabelle 1:</b> Übersicht über klassische und CKD spezifische kardiovaskuläre Risikofaktoren angelehnt an Weidtmann et al. (15)	3
<b>Tabelle 2:</b> Übersicht über Einheit, Referenzbereich des LKH Graz und Messzeitpunkte der erhobenen Parameter (wenn nicht anders angegeben gelten die hier verwendeten Einheiten)	18
<b>Tabelle 3:</b> Prozentueller Anteil verfügbarer Daten zu den 4 Messzeitpunkten pro Parameter	19
<b>Tabelle 4:</b> Darstellung der deskriptiven Statistik für Parameter, die vor und nach NTX erhoben wurden in der Gesamtpopulation. Gezeigte Daten entsprechen Median und IQR (25-75). Zudem Vergleich der prä und post NTX Werte t1 zu t2 (Mann Whitney U); $p < 0.05$ ist signifikant	22
<b>Tabelle 5:</b> Darstellung der deskriptiven Statistik für Parameter, die vor NTX gemessen wurden in der Gesamtpopulation. Gezeigte Daten entsprechen Median und IQR (25-75).	22
<b>Tabelle 6:</b> Übersicht über Demographie, Komorbiditäten und Risikofaktoren der MACE/non MACE Kohorte	23
<b>Tabelle 7:</b> p- Werte (Mann-Whitney-U) der MACE und non MACE Kohorte für die 4 Messzeitpunkte.	25
<b>Tabelle 8:</b> Deskriptive Statistik der MACE und der non MACE Kohorte für Parameter, die zu allen vier Messzeitpunkten (t1-t4) erhoben wurden. Gezeigte Daten entsprechen Median und IQR.	26
<b>Tabelle 9:</b> Vergleich der MACE mit der non MACE Kohorte. Gezeigte Daten entsprechen Median und IQR $p < 0.05$ , MACE vs non MACE (Mann- Whitney-U Test)	27
<b>Tabelle 10:</b> Vergleich der HR mit der LR Kohorte für die Parameter vor NTX. Daten entsprechen Median und IQR. $p < 0.05$ , HR vs LR (Mann- Whitney-U Test)	28
<b>Tabelle 11:</b> p- Werte (Mann-Whitney-U) high risk vs. low risk Kohorte für alle 4 Messzeitpunkte	30
<b>Tabelle 12:</b> Deskriptive Statistik der high risk und der low risk Kohorte für Parameter, die zu allen vier Messzeitpunkten (t1-t4) erhoben wurden. Gezeigte Daten entsprechen Median und IQR.	31

- Tabelle 13:** Vergleich der HD mit der non HD Kohorte für die Parameter vor NTX. Daten entsprechen Median und IQR.  $p < 0.05$ , HD vs non HD (Mann-Whitney-U Test) 32
- Tabelle 14:** Deskriptive Statistik der HD und der non HD Kohorte für Parameter, die zu allen vier Messzeitpunkten (t1-t4) erhoben wurden. Gezeigte Daten entsprechen Median und IQR. 34
- Tabelle 15:** p- Werte (Mann-Whitney-U) der HD vs non HD Kohorte für die vier Messzeitpunkte (t1-t4);  $p < 0.05$  ist signifikant. 35

## 1. Chronische Niereninsuffizienz und kardiovaskuläres Risiko

Chronische Niereninsuffizienz/ Chronic Kidney Disease (CKD) ist mit einem enorm erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Mortalität vergesellschaftet (1–4). Die Mortalitätsrate bei Patienten und Patientinnen, die dialysiert werden sind hoch und viele dieser Patienten und Patientinnen versterben an einem kardiovaskulären Ereignis (5). Zudem versterben viele bevor sie überhaupt dialysepflichtig werden an einem kardiovaskulären Ereignis (6).

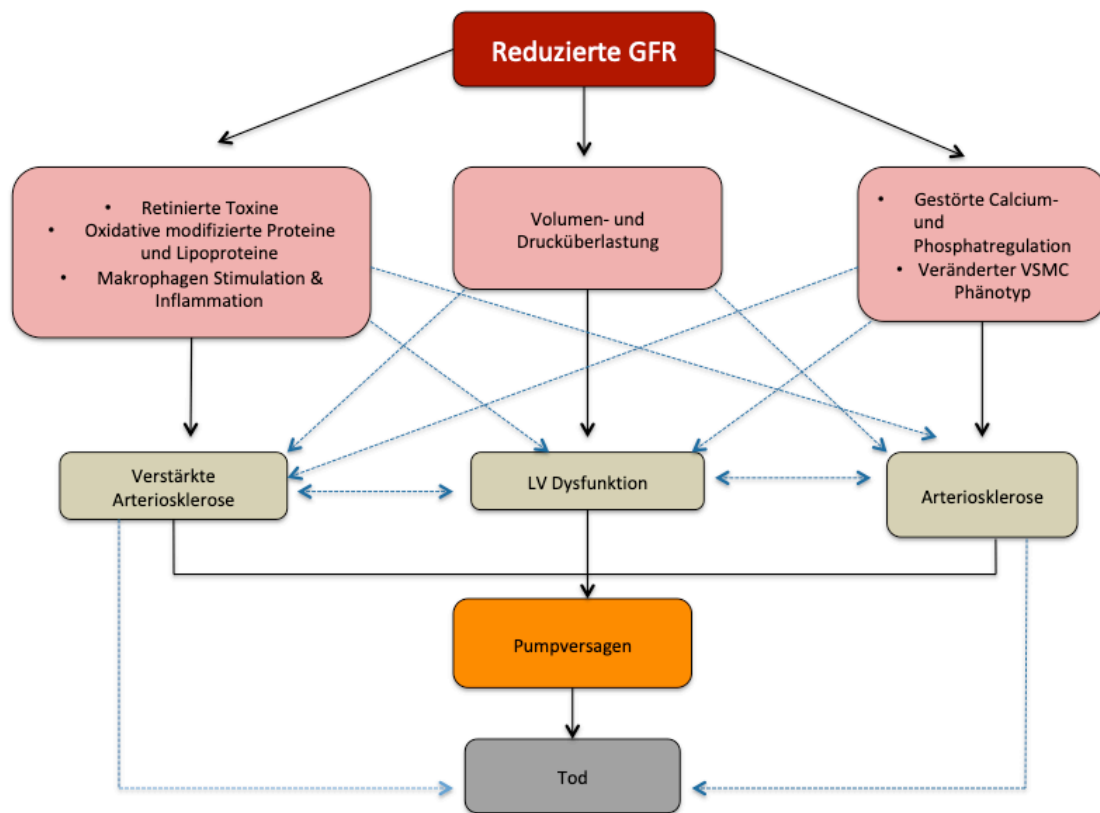
Es zeigt sich ein klarer Zusammenhang zwischen abnehmender GFR und gleichzeitig steigender Anzahl kardiovaskulärer Events (**Abbildung 1**). Des Weiteren steigt auch die Mortalität, als auch die Hospitalisierungsrate bei sinkender GFR an (5,7,8).



**Abbildung 1:** Kardiovaskuläre Events in Zusammenhang mit der GFR angelehnt an Go et.al (5)

CKD Patienten und Patientinnen leiden zudem im Vergleich zur Normalpopulation überdurchschnittlich häufig an Arteriosklerose (9,10). Die pathophysiologischen Mechanismen, als auch deren klinische Relevanz waren und sind bis heute Gegenstand der Forschung (1,7,9,11). Multiple Faktoren, die Entstehung von CVD triggern, wurden identifiziert und werden im Folgenden erläutert.

## 1.1 Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen bei Niereninsuffizienz



**Abbildung 2:** Pathophysiologische Mechanismen des CVD Risikos bei CKD angelehnt an Tangri et al. (11)

Die erhöhte Anzahl an kardiovaskulären Erkrankungen bei CKD Patienten und Patientinnen ist multifaktoriell bedingt. Tangri et al. identifizieren verstärkte linksventrikuläre Dysfunktion und Arteriosklerose als die zwei Hauptfaktoren, die zur erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei CKD beitragen, die wiederum aus komplexen Zusammenhängen der direkten Folgen der Niereninsuffizienz ableitbar sind (11). Eine Übersicht gibt hier **Abbildung 2**. Klassische Risikofaktoren, wie Rauchen, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Diabetes alleine, erklären nicht das erhöhte Risiko, auch wenn diese häufig und oftmals aggraviert bei CKD Patienten und Patientinnen zu finden sind. Interessant ist auch, dass die Behandlung der klassischen Risikofaktoren das CVD- Risiko bei CKD Patienten und Patientinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung nur teilweise senkt (12). Vielmehr spielen auch andere, für die CKD typische Faktoren eine Rolle, die durch den veränderten Stoffwechsel und die gestörte Regulation von Skelettal-, Nieren-

und kardiovaskulärem System entstehen (11,13,14). **Tabelle 1** gibt eine Übersicht über klassische und CKD- spezifische Risikofaktoren.

klassische Risikofaktoren	CKD - spezifische Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterieller Hypertonus</li> <li>• Diabetes Mellitus</li> <li>• Dyslipoproteinämie</li> <li>• Nikotinabusus</li> <li>• Familiäre Häufung</li> <li>• Adipositas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie</li> <li>• Chronische Entzündung</li> <li>• Hypertonus und pathologische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems</li> <li>• Sympathikusaktivierung</li> <li>• Oxidativer Stress</li> <li>• CKD-MBD</li> <li>• Proteinurie</li> <li>• Prothrombogene Veränderungen</li> <li>• Urämie</li> </ul>

**Tabelle 1:** Übersicht über klassische und CKD spezifische kardiovaskuläre Risikofaktoren angelehnt an Weidtmann et al. (15)

Ausgewählte Risikofaktoren werden im Folgenden genauer betrachtet.

### 1.1.1 Urämie

Die Urämie entsteht durch die eingeschränkte renale Elimination und die kontinuierliche Ansammlung der Urämietoxine bei eingeschränkter Nierenfunktion. Sie hat negative Effekte auf nahezu alle Organsysteme, aber besonders gravierende Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System. Dieser Zusammenhang ist komplex durch viele Faktoren bedingt und bis heute nicht abschließend geklärt (12,16,17).

Die Urämietoxine haben vielfache Auswirkungen auf Zellen, die maßgeblich an der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen beteiligt sind. So finden sich Interaktionen mit: Leukozyten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Thrombozyten (12).

Leukozyten werden in ihrer basalen Aktivität, als auch in ihrer Stimulierbarkeit gehemmt, was letzten Endes zur Entzündung führt. Diese wiederum hat einen direkten Link zu Malnutrition, chronischer Mikroinflammation und der Entstehung von Arteriosklerose. Des Weiteren werden Leukozyten von bestimmten Toxinen zur Ausschüttung von TNF-  $\alpha$ ,

Vermehrung des durch Leukozyten verursachten oxidativen Stresses, als auch zur erhöhten oxidativen Aktivität stimuliert (16,18). Zudem kommt es zu verstärkter Interaktion von Leukozyten und Endothelzellen, was die Entstehung von Arteriosklerose zusätzlich begünstigt (19).

Des Weiteren spielt die Wechselwirkung der Toxine mit dem Endothel eine wichtige Rolle, dessen Integrität und Funktionsfähigkeit ein unabdingbarer Faktor zur Prävention der Arteriosklerose ist. Genau dieser geht durch die Urämie verloren. Endotheliale Proliferation wird durch die Toxinwirkung gestört (12,20). Zudem kommt es zur Hemmung der endothelialen Stickstoffmonoxid (NO) Sekretion was zur Absenkung des Muskeltonus der glatten Muskelzellen führt (21). Außerdem findet man bei CKD Patienten und Patientinnen eine gestörte Barrierefunktion des Endothels und gleichzeitig eingeschränkte Reparaturmechanismen (12).

Die glatten Muskelzellen reagieren durch Proliferation und Transformation, sodass sie Osteoblasten ähnlich werden und die Fähigkeit erlangen eine Matrix aus Kollagen und anderen Proteinen zu synthetisieren. Diese kann durch die Störung im Calcium-Phosphat Haushalt bei CKD zudem noch kalzifizieren und so zur Gefäßwandverdickung und Verkalkung führen (22,23).

Urämische Patienten leiden außerdem an einer verstärkten Koagulabilität, da die Thrombozyten vermehrt aktiviert werden (24).

### **1.1.2 Chronic Kidney Disease - Mineral Bone Disorder**

Neben der Urämie sind die Störungen im Calcium-Phosphat-Haushalt ein CKD spezifischer Risikofaktor für die Entstehung von CVD und werden unter dem Begriff „CKD- mineral bone disorder“ zusammengefasst. Es handelt sich um ein Syndrom, das spezifisch bei eingeschränkter Nierenfunktion zu finden ist und die komplexen Zusammenhänge zwischen Niere, Knochenstoffwechsel und kardiovaskulärem System zu erklären versucht. Per Definition findet man bei diesem Syndrom Veränderungen in: zirkulierenden Biomarkern, Knochenhistomorphometrie und extraskelettale Kalzifizierung (25).

Eine Übersicht über die im Folgenden erläuterten komplexen Zusammenhänge gibt

#### **Abbildung 3.**

Man unterscheidet die Vorgänge in frühen Stadien der CKD und weitere Veränderungen im späteren Verlauf der CKD.



Zu Beginn spielen vor allem das FGF 23 Hormon und der membrangebunden Co-Rezeptor Klotho eine zentrale Rolle. FGF 23 wird von Osteozyten und Osteoblasten gebildet und hat eine zentrale Stellung in dem komplexen Netzwerk aus Niere, Knochen und Nebenschilddrüse. Der FGF 23 Spiegel steigt bereits bei geringer Nierenschädigung durch vermehrte Produktion und verminderte renale Elimination an. Da dies lange vor Veränderungen in den Spiegeln von Calcium, Phosphat und Parathormon (PTH) geschieht, wird dessen mögliche Funktion als Biomarker diskutiert (26,27). Erhöhte FGF 23 Level sind zudem klar mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko und Progression der CKD assoziiert (28–30). Pathophysiologisch konnte gezeigt werden, dass FGF 23 auf den Thiazid - sensitiven Natrium-Chlorid-Transporter im distalen Tubulus wirkt und somit zu vermehrter Natrium Resorption, Volumenzunahme, Hypertonie und kardialer Hypertrophie führt (31).

Eine weitere zentrale Rolle spielt Klotho, welches entweder als membrangebundener Co-Rezeptor am FGF-Rezeptor zu finden ist oder als freies Hormon zirkuliert. Freies Klotho wirkt regulatorisch auf die Calcium und Phosphat Sekretion der Niere und auf den Mineralhaushalt, indem es die Aktivität und Sekretion von alpha-1 Hydroxylase, PTH und FGF 23 beeinflusst (32,33). Die Aktivität von freiem Klotho ist bei Nierenschädigung vermindert und somit geht der regulatorische Effekt auf FGF 23 verloren und Hyperphosphatämie wird der Regler. Es kommt auch zur Abnahme von membrangebundenem Klotho, was zur gestörten Signaltransduktion am Rezeptor und Abnahme des negativen Feedbacks auf die FGF 23 Sekretion der Osteozyten wirkt. Auch der Mangel an Klotho hat eine direkte Assoziation mit CVD (34,35).

Schreitet die Niereninsuffizienz voran, kommen weitere Manifestationen der CKD-MBD hinzu. Hierzu zählen: Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Vitamin D Mangel, Hyperparathyreoidismus, renale Osteodystrophie und kardiovaskuläre Erkrankungen.

Mit zunehmender Schädigung der Niere und Abnahme der funktionsfähigen Nephrone, kommt es zur Reduktion der durch PTH und FGF 23 regulierten tubulären Resorption von Phosphat. Zusammen mit der verminderten Phosphat Exkretion durch Klothomangel kommt es dazu, dass PTH der Hauptregulator für den Phosphathaushalt wird. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (CKD-Stadium 4/5) ist dieser Mechanismus außer Kraft und es entwickelt sich eine Hyperphosphatämie trotz hoher PTH und FGF 23 Spiegel (36). Zudem stört CKD den Knochenstoffwechsel und es kommt zu vermehrter Freisetzung von Phosphat aus dem Knochen. Außerdem wird durch die

Hyperphosphatämie die Migration der Osteoblasten in die Gefäße getriggert und somit die extraskeletale Kalzifikation begünstigt (37,38). Des Weiteren stimuliert der erhöhte Phosphatspiegel Osteozyten zur FGF 23 Sekretion und wirkt direkt (unabhängig von Calcium –und Calcitriol) auf die Nebenschilddrüsenzellen, welche zur Hyperplasie und vermehrter PTH Ausschüttung angeregt werden (39,40).

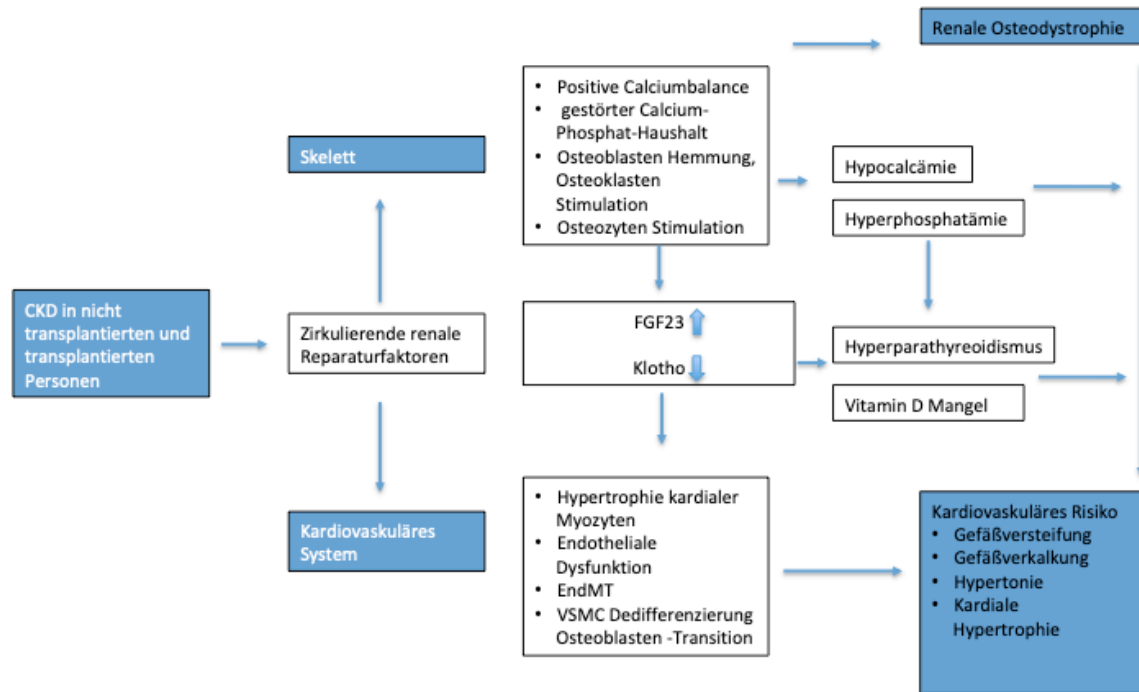
Auch der Calcium-Haushalt ist in fortgeschrittenen Stadien betroffen, da die regulierenden Stoffe 25- und 1,25-Hydroxyvitamin D, PTH, FGF23 und Phosphat aus dem Gleichgewicht geraten und schlussendlich zur Hypokalzämie führen. Hypokalzämie wiederum verursacht auch wieder eine vermehrte PTH Sekretion (41).

Bereits relativ früh führt die vermehrte FGF 23 Produktion über Hemmung der 1-alpha-hydroxylase und Stimulierung der 24-hydroxylase im Tubulus zur verminderten Calcitriol Ausschüttung und damit zur reduzierten Produktion von 25- Hydroxyvitamin (42). Durch fortschreitende Nierenschädigung und zunehmenden Nephronverlust in Kombination mit der dadurch verursachten Hyperphosphatämie und gesteigertem FGF23 Spiegel führt auch zu einem Calcitriolmangel (43). Mangel an 25-Hydroxyvitamin D und Calcitriol zeigen einen Zusammenhang zu kardiovaskulären Erkrankungen und verändertem Immunsystem bei Nierenkranken und Nierentransplantierten (44,45).

Eine weitere Manifestation bei Progression der Erkrankung ist der entstehende Hyperparathyreoidismus. Die erhöhten PTH – Spiegel führen zur Hyperplasie der Nebenschilddrüse und Entzug jener von regulatorischen Mechanismen der Calcium-, Phosphat- und Calcitriolhomöostase (46).

In weiterer Folge kommt es durch die Störungen im Knochenstoffwechsel zur renalen Osteodystrophie. Zwei unterschiedliche Verlaufsformen, je nach Balance zwischen Knochenauf- und abbau, werden unterschieden. Bei positiver Bilanz kommt es in Folge von Osteoblastenaktivierung zur Ablagerung von unreifem Kollagen zur Osteosklerose. Allerdings ist dieses Szenario heutzutage auf Grund der verbesserten Behandlungsmöglichkeiten des sekundären Hyperparathyreoidismus selten geworden. Auf der anderen Seite kann es auch zu einer negativen Bilanzierung kommen, mit Verlust von Kortikalis und Spongiosa und dem Resultat einer Osteopenie bzw. Osteoporose. Beides kann schlussendlich zur Osteoporose führen und es kann insgesamt festgestellt werden, dass Osteoporose eine häufige Komorbidität bei CKD ist. Wichtig ist auch hier nochmals anzumerken, dass die verstärkte Resorption von Knochenmaterial, die

extraskellettale Kalzifikation der Gefäße fördert und damit kardiovaskuläre Events wahrscheinlicher macht (38,47,48).



**Abbildung 3:** Übersicht über die Zusammenhänge zwischen Niere, Skelett und kardiovaskulärem System bei transplantierten und nicht transplantierten Patienten und Patientinnen angelehnt an Seifert et al.

(50)

Oxidativer Stress entsteht durch eine Dysbalance zwischen pro- und antioxidativen Substanzen und wirkt sich durch Ansammlung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS und RNS) negativ auf Zellen aus. In CKD Patienten und Patientinnen findet sich vermehrt oxidativer Stress durch erhöhten Abbau von Antioxidantien und erhöhter Produktion von ROS. Dieser führt zur Progression der CKD und ist in fortgeschrittenen Stadien mit Hypertension, Arteriosklerose, Entzündung und Anämie assoziiert (51). Oxidativer Stress wurde als ein Link zwischen Entzündung in CKD und CVD identifiziert (52). ROS aktivieren proinflammatorische Pathways und eNOS begünstigt endotheliale Dysfunktion, beides wichtige Schritte in der Initialisierung und dem Fortschreiten der Arteriosklerose, sowie in der Entstehung von arteriellem Hypertonus und Herzinsuffizienz (53).

#### **1.1.4 Chronische Entzündung**

Die Entzündungsreaktion ist im Gesunden ein schützender Mechanismus vor exogenen Noxen und Stimuli. Allerdings kann diese in Patienten und Patientinnen mit chronischen Erkrankungen, wie sie auch CKD eine ist, zu einer unangepassten, persistenten und unkontrollierten Reaktion werden, die zur Belastung des Lebens und verfrühten Alterungsprozessen führt (54,55). Sie ist in einem Großteil der CKD Population zu finden und nimmt mit Abnahme der GFR zu (56). Diese chronische Entzündungsreaktion hat eine starke Assoziation mit CVD und Malnutrition und ist ein negativer Prädiktor für das Outcome bei Dialysepatienten (57,58). Ihre Genese ist multifaktoriell und es wurden folgende Faktoren identifiziert (54):

- exogene Faktoren, wie Dialysemembranen und Zentralvenenkatheter
- zelluläre Faktoren, wie oxidativer Stress und zelluläre Alterungsprozesse
- Gewebefaktoren, wie Hypoxie und Volumen – und Natriumüberschuss
- mikrobielle Faktoren, wie Immundefunktionsstörungen und Darm- Dysbiose
- Retention urämischer Toxine

#### **1.1.5 Anämie**

Generell kann festgestellt werden, dass es eine Assoziation zwischen sinkender GFR und einer Anämie gibt. So konnten Studien zeigen, dass ab einer GFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> für Frauen und einer GFR < 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> für Männer, schwere Anämieformen (Hct. < 33%) häufiger vorkommen (59). Der Hauptgrund für die Anämie ist ein Erythropoetinmangel, da der Hauptstimulus für die Erythropoetinausschüttung, die renale Hypoxie, bei CKD eingeschränkt ist. Mit fortschreitender Niereninsuffizienz kommt der Eisenmangel als zusätzlicher Faktor hinzu, was die Erythropoese weiter einschränkt (60,61). Schlussendlich führt der Eisenmangel, die chronische Entzündung, die Störungen im Kalzium-Phosphat- Haushalt zusammen mit weiteren Faktoren zu einer gestörten Reaktion des Knochenmarks auf den Erythropoetinstimulus und dies aggraviert die Anämie in fortgeschrittener CKD (62–65).

Anämie zeigt zudem einen Zusammenhang zu linksventrikulärer Hypertrophie und diese ist wiederum für sich selbst mit erhöhter Mortalität vergesellschaftet. Durch kardiale Mehrarbeit und schlechtere Sauerstoffversorgung des Gewebes wird eine Herzschädigung möglich (61,66). Zudem findet sich Erythropoetin und sein Rezeptor physiologischerweise

auch in Kardiomyozyten und im Tiermodell wurde ein Zusammenhang zwischen EPO-Mangel und Herzhypertrophie und linksventrikulärer Dilatation gezeigt (67).

### **1.1.6 Hypertonus und pathologische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems**

Hypertonie an sich, ist ein klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor und zudem, neben Diabetes Mellitus, einer der Hauptgründe für die Entstehung einer CKD. Ein Hypertonus führt zur Schädigung der renalen mikrovaskulären Strukturen und verschlimmert über die Aktivierung des RAS-Systems die Hypertonie weiter (15,68). Zudem verändert der Hypertonus die Nierenphysiologie durch Erhöhung der Natrium Filtrationsfraktion und Erhöhung des renalen Gefäßwiderstandes (69). Es kommt zu einem Teufelskreis in dem die Abnahme der Nierenfunktion selbst den Hypertonus triggert. So haben Studien gezeigt, dass bei einer GFR < 30 mL/min über 90% der Patienten und Patientinnen an einer Hypertonie leiden. So kann man die Ursache-Wirkungs-Beziehung auch umkehren und sagen, dass selbst frühe Stadien der Niereninsuffizienz Hypertonie begünstigen und somit kardiovaskuläres Risiko, Mortalität und Progression der CKD wahrscheinlicher werden. Mit abnehmender Nierenfunktion nimmt die RAS-Aktivierung als Antwort auf Glomerulosklerose, interstitielle Schäden, Volumenüberschuss und Arteriensteifigkeit zu verschlimmert die Hypertonie (68,70,71).

### **1.2 Nierentransplantation (NTX) und kardiovaskuläres Risiko**

Die Haupttodesursache und der Hauptgrund für einen Transplantatverlust bei Nierentransplantierten sind kardiovaskuläre Erkrankungen und chronische Transplantatabstoßungsreaktionen. Ganze 30% der Tode mit funktionierendem Graft sind auf kardiovaskuläre Events zurückzuführen (25,72,73). NTX verbessert zwar das kardiovaskuläre Risiko, neutralisiert es allerdings nicht vollkommen und so sind Nierentransplantierte durch die Residuen der terminalen Niereninsuffizienz, als auch durch neue Faktoren, die aus den Veränderungen nach der Transplantation entstehen, weiterhin einem großen Risiko ausgesetzt. Ihr Risiko ist zwar geringer, als das für Patienten auf der Warteliste, allerdings größer als das der Normalbevölkerung (72,74,75). Das CVD Risiko für Nierentransplantierte setzt sich zusammen aus den klassischen und den nicht klassischen Risikofaktoren und Faktoren, die transplantationsspezifisch sind (76).

### **1.2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren nach NTX**

Im Folgenden werden sowohl klassische, als auch transplantationsspezifische Faktoren genauer betrachtet und erklärt.

#### *1.2.1.1 Klassische Risikofaktoren nach NTX*

Auch nach NTX spielen klassische Risikofaktoren, wie Hypertonus, Dyslipidämie und Lifestyle Faktoren natürlich eine wesentliche Rolle in der Entstehung von CVD. Allerdings erklären diese, wie bereits vor NTX, alleine nicht das erhöhte Risiko. Dies wird auch durch den Fakt bekräftigt, dass traditionelle Risikoscores für die Normalpopulation, das Risiko nicht adäquat abbilden. Deshalb gab es einige Versuche neue Scores für die Risikokalkulation bei Nierentransplantierten zu entwickeln (77–79).

50-90 % der Nierentransplantierten leiden an Hypertonie und diese ist der Hauptgrund für Abnahme der Graft Funktion und kardiovaskulärer Ereignisse. Die Genese ist multifaktoriell und es spielen sowohl Spender, Empfänger, das Transplantat, die Immunsuppression und Stenosen der Nierenarterie eine Rolle(75,80–83) .

Des Weiteren tritt Dyslipidämie gehäuft nach NTX auf und so nehmen 41% der Patienten und Patientinnen 6 Monate nach Transplantation Statine ein. Der Grund für die Störungen im Fettstoffwechsel sind Nebenwirkungen der Immunsuppression mit Steroiden, Cyclosporinen, Tacrolimus und anderen Wirkstoffen (84).

Außerdem hat Rauchen und Übergewicht auch nach NTX eine klare Assoziation mit CVD (85,86).

#### *1.2.1.2 Post- NTX Diabetes*

Ein nach NTX neu auftretender Diabetes auch als „new onset diabtese after transplantation“ (NODAT) bezeichnet, ist ein Faktor der das Risiko wesentlich mit beeinflusst. Ungefähr ein Drittel der Nierentransplantierten (vor NTX kein Diabetes) leiden 6 Monate nach NTX an einer Glukosestoffwechselstörung. Sowohl eine Glukosestoffwechselstörung als auch ein NODAT sind beide mit einem erhöhten Risiko für CVD vergesellschaftet (87,88). Man hat verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung identifiziert, von denen einige beeinflussbar sind und andere nicht. So zählen zu den nicht modifizierbaren: Alter, Rasse, genetische Prädisposition, Diabetes in der Familie und Glukoseintoleranz vor Transplantation. Höheres Alter ist hier der stärkste Risikofaktor für die Entwicklung eines NODAT bei Nierentransplantierten (89,90). Zum anderen gibt es

aber auch die beeinflussbaren Risikofaktoren wie Fettleibigkeit und Übergewicht, HCV und CMV Infektionen und die Immunsuppression. So weiß man, dass Fettleibigkeit zusammen mit dem Alter die stärksten Risikofaktoren für NODAT darstellen. Aber auch übergewichtige Patienten allein haben schon ein erhöhtes Risiko (88,91).

Auch eine Assoziation mit einer CMV Infektion wurde in einigen Studien gezeigt. So zeigten 10 Wochen nach Transplantation mehr Infizierte einen auffälligen oralen Glukosetoleranztest, als nicht Infizierte (92). In einer Metaanalyse aus sieben Nierentransplantationsstudien konnte ebenfalls ein erhöhtes Risiko durch die Infektion gezeigt werden (93).

Auch die Immunsuppression hat einen wesentlichen Beitrag zur Entstehung von NODAT und ist für bis zu 74% des Risikos verantwortlich. Deshalb sollte eine Reduktion der Steroiddosis und Tacrolimus Dosis angestrebt werden (90).

Ein neu aufgetretener Diabetes hat Auswirkungen auf das Outcome nach NTX. Man sieht eine erhöhte Mortalität (94) und diese ist häufig auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen (95,96).

#### *1.2.1.3 Immunsuppression*

Steroide sind bis heute eine wichtige Säule der Immunsuppression, sowohl als Erhaltungstherapie, als auch in der Therapie der akuten Abstoßung. Allerdings haben Studien die negativen Effekte auf das kardiovaskuläre Risiko gezeigt. Neue steroidfreie Regime zur Immunsuppression konnten in kürzeren und auch in längeren Studien eine Reduktion der Mortalität und kardiovaskulärer Events zeigen (79,97–100).

Calcineurininhibitoren an sich sind nephrotoxisch, sodass immer ein Gleichgewicht zwischen Toxizität und einer Abstoßung gefunden werden muss. Zudem erhöhen diese Medikamente den Blutdruck, durch Vasokonstriktion, RAS-Aktivierung, Effekte auf den juxtaglomerulären Apparat und erhöhte Natrium Resorption (79,101).

### ***1.3 Ausgewählte Biomarker in der Einschätzung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei chronischer Niereninsuffizienz***

Im Folgenden werden einige Biomarker und Laborparameter gezeigt, die in anderen Arbeiten als Prädiktoren für kardiovaskuläres Risiko identifiziert wurden.

### **1.3.1 Alter**

Die Patienten und Patientinnen, die auf eine Spenderniere warten, werden immer älter. Zahlen der amerikanischen Nierenkranken gehen von 50% der Wartenden über 50 Jahre aus (102,103). Somit stellt sich die Frage nach den Auswirkungen auf das Outcome nach NTX. Mehrere Studien haben eine Assoziation von Alter bei NTX und erhöhtem kardiovaskulären Risiko und Mortalität im Follow-up zeigen können (100)((104,105). Aber nicht nur die Empfänger werden älter auch die Spender werden laut Eurotransplant immer älter. Mögliche Lösungen dieser Probleme, sind zum einen die Erweiterung des Spenderpools durch „extended criteria donor“ (ECD) oder old for old Programme wie bereits von Eurotransplant initiiert (106,107).

### **1.3.2 Albuminurie**

In nicht transplantierten Patienten weiß man bereits seit längerem, dass neben sinkender GFR auch eine erhöhte Albumin-Kreatinin- Ratio (ACR) im Urin mit erhöhter Mortalität und erhöhtem CVD Risiko assoziiert ist (108,109). Weiner et al. haben aber gezeigt, dass Albuminurie auch in Nierentransplantierten eine Assoziation mit Mortalität, CVD Ereignissen und Graft-loss hat. So wird vermutet, dass mithilfe der ACR mikrovaskuläre und vaskuläre Schäden detektiert werden und somit ein Maß, über die Nierenfunktion hinaus, für CVD Risiko und Mortalität darstellen (110).

### **1.3.4 (Negative) Akut Phase Proteine**

Als negatives akut Phase Protein wird das Albumin auch in einigen Studien diskutiert. Hypoalbuminämie hat eine Assoziation mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität, als auch mit der Gesamtmortalität bei CKD Erkrankten, da Albumin als Marker für Malnutrition, Komorbiditäten, Entzündung und Arteriosklerose in end-stage Nierenkranken zählt (111,112). Zudem ist bekannt, dass auch andere Marker in Zusammenschau mit Albumin Malnutrition, CV Risiko und Mortalität in ESRD Patienten und Patientinnen vorhersagen. Dazu gehören vor allem IL-6 und CRP. Zusammengefasst wird dies oft als MIA (Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis) bezeichnet und deren Schweregrad kann durch verschiedene Scores bestimmt werden (57,113,114).

Interessant wäre hier auch eine Evaluierung der Ergebnisse für Patienten und Patientinnen nach NTX.



Studien haben gezeigt, dass auch das Serum Albumin vor Transplantation einen Einfluss sowohl auf das kurzfristige, als auch auf das langfristige Outcome nach NTX zu haben scheint. So hat man gezeigt, dass ein niedriges Serum Albumin vor NTX langfristig mit einem schlechteren Ausgang für die Patienten und die Patientinnen verbunden, als auch die Komplikationsrate nach NTX höher ist (115). Außerdem wurde eine Assoziation zu höherem Risiko für Delayed Graft Function, Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität gezeigt (116). Vanrenterghem et al. haben zusätzlich auch den Zusammenhang zwischen den Albuminwerten nach NTX auf das Mortalitätsrisiko betrachtet. So zeigten sowohl sehr hohe, als auch sehr niedrige Albuminwerte eine Assoziation mit vermehrten kardiovaskulären Events und Mortalität (100).

Auch der Einfluss des CRP und anderer Entzündungsmarker war Gegenstand der Forschung und es konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass höhere CRP Werte vor NTX mit einem höheren kardiovaskulären Risiko nach NTX vergesellschaftet sind (117–119).

Eine andere Studie betrachtete den MIA Score vor NTX und konnte eine Assoziation von hohem MIA Score und erhöhter Wahrscheinlichkeit auf ein akutes Koronarsyndrom nach NTX zeigen (113).

### **1.3.5 Nierenfunktion**

Wie bereits oben beschrieben, gibt es einen klaren negativen Zusammenhang zwischen abnehmender GFR und steigendem CVD Risiko für CKD Erkrankte (5,7,8).

Ob dieser Zusammenhang auf Patienten und Patientinnen nach NTX übertragbar ist, war Gegenstand der Forschung. So konnten Weiner et al. zeigen, dass eine niedrigere GFR mit vermehrten CVD Ereignissen und höherer Gesamtmortalität assoziiert ist, insbesondere bei Werten unter 45 mL/min per 1.73m<sup>2</sup> (120). Auch andere Studien zeigten den Zusammenhang von abnehmender GFR und vermehrten kardiovaskulären Risiko (105,121,122) und Gesamtmortalität (100).

Dieses Ergebnis lässt die Vermutung zu, dass vor allem Komorbiditäten, die mit Reduktion der GFR einhergehen und nicht nur Erkrankungen die mit Schäden des kardiovaskulären Systems und Abnahmen der GFR einhergehen, eine entscheidenden Rolle für das kardiovaskuläre Risiko spielen. Die Abnahme der GFR an sich scheint schon einen direkten Effekt zu haben, da die Transplantatniere bei weitem nicht so lange traditionellen und nicht traditionellen Risikofaktoren ausgesetzt wurde (120).

### **1.3.6 Troponin**

Studien zeigen Troponin als potenten Parameter, um kardiovaskuläres Risiko einzuschätzen. So sind erhöhte Troponinwerte sowohl vor, als auch nach NTX mit einem schlechteren Outcome assoziiert (123,124) und eine Normalisierung des Wertes nach NTX ist mit Reduktion des kardiovaskulären Risikos verbunden (123). Die Gründe für die Troponin-Erhöhung sind multifaktoriell und sind nicht alleine durch die reduzierte GFR zu erklären (123). Vielmehr scheint auch eine myokardiale Schädigung (125) eine Rolle zu spielen und Erkrankungen die diese begünstigen (z.B linksventrikuläre Hypertrophie/ Dilatation, Hypertonie) kommen überdurchschnittlich häufig in CKD Patienten und Patientinnen vor (126). Auch konnte gezeigt werden, dass erhöhtes Troponin in CKD Patienten und Patientinnen ohne Verdacht auf KHK ein starker Prädiktor für Mortalität ist (127).

### **1.3.7 Parathormon**

Wie bereits oben ausführlich erläutert, spielen Störungen im Knochen und Calcium-Phosphatstoffwechsel eine große Rolle beim Thema chronische Niereninsuffizienz. Deshalb wurden Parameter, wie beispielsweise das Parathormon (PTH) und ihre Eignung zur Risikostratifizierung genauer untersucht.

Es ist bekannt, dass es im ersten Jahr nach NTX nur selten zur Normalisierung der PTH Werte kommt (128). So zeigten Untersuchungen, dass hohe PTH Werte mit höherer Mortalität und kardiovaskulärer Hospitalisierung bei Dialyse-Patienten und Patientinnen assoziiert sind (129). Zudem gibt es Untersuchungen an Transplantationspatienten über diesen Zusammenhang. So haben Roodnat et al. in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen hohen PTH- Werten vor NTX und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Graftversagen festgestellt (128), allerdings konnten andere Studien diesen Zusammenhang nicht bestätigen (130). Des Weiteren wurden auch Auswirkungen von PTH-Levels nach NTX untersucht. So zeigte eine Studie mit einem Kollektiv aus NTX-Patienten und Patientinnen, dass erhöhte Werte nach NTX mit Graftverlust und Mortalität, allerdings nicht mit vermehrten CVD Ereignissen vergesellschaftet sind (131). Eine andere Arbeit untersuchte PTH- Levels im ersten Jahr nach NTX und konnte auch keinen Zusammenhang zu erhöhtem CV Risiko zeigen (132). Dagegen konnten Andere schon einen Zusammenhang von erhöhten PTH Werten (10 Wochen nach NTX) und

kardiovaskulären Events, Graftverlust und Mortalität zeigen (133). Nicht nur hohe Werte sind mit negativem Outcome assoziiert. So ist beispielsweise auch bekannt, dass zu niedrige Werte in Dialysepatienten und Patientinnen auch Mortalität und vaskuläre Ereignisse vorhersagen (134,135). Für die Zeit nach NTX scheinen allerdings sehr niedrige Werte auch relevant zu sein. Isaksson et al. konnten beobachten, dass sehr niedrige PTH Level vor NTX mit höherer Wahrscheinlichkeit für vaskuläre Events nach NTX assoziiert sind (130). Somit zeigt sich für diesen Parameter eine heterogene Studienlage.

#### **1.4 Zielsetzung**

Wie zuvor bereits erläutert sind CKD Patienten und Patientinnen, sowohl vor als auch NTX einem stark erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt, was CV Ereignisse auch nach NTX zu einem der Hauptgründe für einen Tod mit funktionierendem Transplantat macht. Deshalb ist es unerlässlich, jeden Patienten und jede Patientin vor NTX genau zu untersuchen, um sein bzw. ihr Risiko individuell einzuschätzen. In Österreich sind Empfehlungen für das kardiovaskuläre Screening in einem Konsensus aller Transplantationszentren von 2007 festgehalten (136) . Wie in der Einleitung bereits erläutert haben viele Studien auch Labormarker identifizieren können, welche bei der Risikostratifizierung nützlich sein können.

Ziel dieser Arbeit ist es den Verlauf der Laborwerte vor und nach NTX zu evaluieren, den Einfluss ausgewählter Laborwerte auf das kardiovaskuläre Risiko nach Nierentransplantation zu prüfen und herauszufinden welcher dieser spezifischen Marker einen prädiktiven Wert in der kardiovaskulären Risikoeinschätzung besitzt.

## **2. Material und Methoden**

### ***2.1 Patientenkollektiv***

Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Analyse der NTX- Patienten und Patientinnen am LKH Graz.

Zur Auswertung kamen 504 Patienten und Patientinnen, welche am LKH Graz in den Jahren zwischen 2003 und 2014 Nieren transplantiert wurden. Inkludiert wurden nur Patienten und Patientinnen im Alter von über 18 Jahren. Patienten und Patientinnen mit Transplantation mehrerer Organe (z.B. Herz & Niere, Pankreas & Niere) wurden ausgeschlossen. Es wurde keine Fallzahlberechnung durchgeführt.

Ein Ethikkommissionsvotum (29-111 ex16/17) liegt vor und es war keine schriftliche Einwilligung der Patienten und Patientinnen zur Datenerfassung erforderlich.

Das Patientenkollektiv war bereits bezüglich demographischer Daten und Komorbiditäten, als auch bezüglich des kurzfristigen kardialen Outcomes nach NTX gut charakterisiert und die Datenerfassung erfolgte aufbauend darauf. Die Daten wurden mittels des elektronischen Dokumentationssystems des LKH Graz (MEDOCS) und aus Patienten- und Patientinnenakten gewonnen.

Als kombinierter kardialer Endpunkt wurde das Auftreten eines Major Adverse Cardiac Event (MACE) 2 Jahre nach NTX festgelegt und wurde in diesem Zusammenhang definiert als:

- Mortalität
- Diagnose einer instabilen Angina Pectoris, eines ST-Hebungsinfarkt (STEMI) oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI)
- Vorliegen eines Insultes bzw. einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA)
- Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation

Das Studienkollektiv wurde zur Analyse in folgende Kohorten aufgeteilt:

- MACE / non MACE
- high risk/ low risk (HR/LR)

- Hämodialyse/ keine Hämodialyse (Peritonealdialyse oder präemptive NTX)  
(HD/non HD)

Die MACE Kohorte erlitt in den ersten 2 Jahren nach NTX ein oben definiertes kardiales Ereignis, wogegen es in der non MACE Kohorte zu keinem Ereignis kam.

Die Definition von high- und low risk Patienten und Patientinnen erfolgte anhand der kardiovaskulären Abklärung vor NTX-Listung. Demnach gilt ein Patient bzw. eine Patientin, als high-risk wenn folgendes zutrifft:

1. Diagnose einer KHK
- oder**
2. Vorliegen eines Diabetes mellitus
- oder**
3. Mehr als einer der folgenden Risikofaktoren liegt vor:
    - Alter >50 Jahre
    - pAVK
    - zAVK
    - Nikotinabusus
    - Hyperlipoproteinämie

Die dritte Gruppierung in HD und non HD, erfolgte nach der Dialyseform vor NTX. In der HD Gruppe sind alle Patienten und Patientinnen, die hämodialysiert wurden. In der non HD dagegen wurden alle anderen zugeordnet (Peritonealdialyse oder präemptive NTX).

Die Labordaten wurden über ein Follow-up von 2 Jahren zu vier verschiedenen Messzeitpunkten erfasst:

1. Labor zu einem Zeitpunkt vor NTX (t1)
2. Labor zur ersten ambulanten Kontrolle nach NTX (t2)
3. Labor 52 Wochen +/- 8 Wochen nach NTX (t3)
4. Labor 104 Wochen +/- 8 Wochen nach NTX (t4)

Da die Berechnung der GFR über die Jahre nicht in allen betrachteten Laboren gleich war, wurde diese nach Abschluss der Datenerhebung nach der MDRD-Formel für das gesamte Kollektiv errechnet. Es wurde das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation zur Berechnung herangezogen. **Tabelle 2** zeigt eine Übersicht über alle erhobenen Parameter, die Einheiten und die Zeitpunkte zu denen sie erhoben wurden. Diese Werte und Einheiten gelten, wenn nicht anders angegeben, für alle weiteren Angaben in dieser Arbeit.

Parameter	Einheit	Normwert	Messzeitpunkt
Kreatinin	(mg/dl)	-1.2	t1-t4
Harnstoff	(mg/dl)	10-45	t1-t4
GFR	(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	90.00-120.00	t1-t4
Phosphat	(mg/dl)	2.60-4.50	t1-t4
Albumin	(g/dl)	3.5-5.3	t1-t4
HBA1c	(mmol/mol)	20-42	t1-t4
CRP	(mg/L)	-5	t1-t4
Parathormon	(pg/mL)	15.00-65	t1-t4
ACR	mg/g Crea	30	t1-t4
Gesamtcholesterin	(mg/dl)	-200	t1
HDL	(mg/dl)	40-	t1
LDL	(mg/dl)	-160	t1
Triglyceride	(mg/dl)	-150	t1
Troponin T	(pg/ml)	-14	t1

**Tabelle 2:** Übersicht über Einheit, Referenzbereich des LKH Graz und Messzeitpunkte der erhobenen Parameter (wenn nicht anders angegeben gelten die hier verwendeten Einheiten)

## 2.2 Statistik

Numerische Variablen wurden mit Median und Interquartilsabstand (IQR) gezeigt. Um die verschiedenen Gruppen miteinander zu vergleichen werden für numerische Variablen der Mann-Whitney-U Test und für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha = 0.05$  festgelegt.

Die Auswertung und Darstellung der Daten erfolgte mit dem Programm GraphPad Prism (Version.5.1) bzw. Microsoft Excel (aktuellste Version).

### 3. Ergebnisse

Im ersten Schritt wurde die Datendichte der jeweiligen Parameter zu den verschiedenen Messzeitpunkten analysiert.

**Tabelle 3** zeigt eine Übersicht über die Dichte der Daten, die für den jeweiligen Parameter zu den verschiedenen Zeitpunkten erhoben werden konnte. Wenige Daten konnte für Albumin, als auch für das HbA1c, zum zweiten Zeitpunkt (t2) erhoben werden. Zudem waren es für das Parathormon zum zweiten, dritten und vierten Zeitpunkt (t2-t4) wenig Daten. Die Gewinnung von Werten für die Albumin- Kreatinin-Ratio war über alle 4 Zeitpunkte (t1-t4) relativ schwierig.

Parameter	t1	t2	t3	t4
Gesamtcholesterin	93%	/	/	/
HDL	79%	/	/	/
LDL	80%	/	/	/
Triglyceride	93%	/	/	/
Troponin T	82%	/	/	/
Kreatinin	97%	91%	93%	88%
Harnstoff	97%	91%	93%	88%
GFR	86%	89%	92%	88%
Phosphat	93%	89%	93%	88%
Albumin	90%	68%	79%	72%
HbA1c	70%	44%	76%	73%
CRP	94%	90%	91%	84%
Parathormon	78%	44%	57%	59%
Albumin-Kreatinin-Ratio	40%	74%	68%	63%

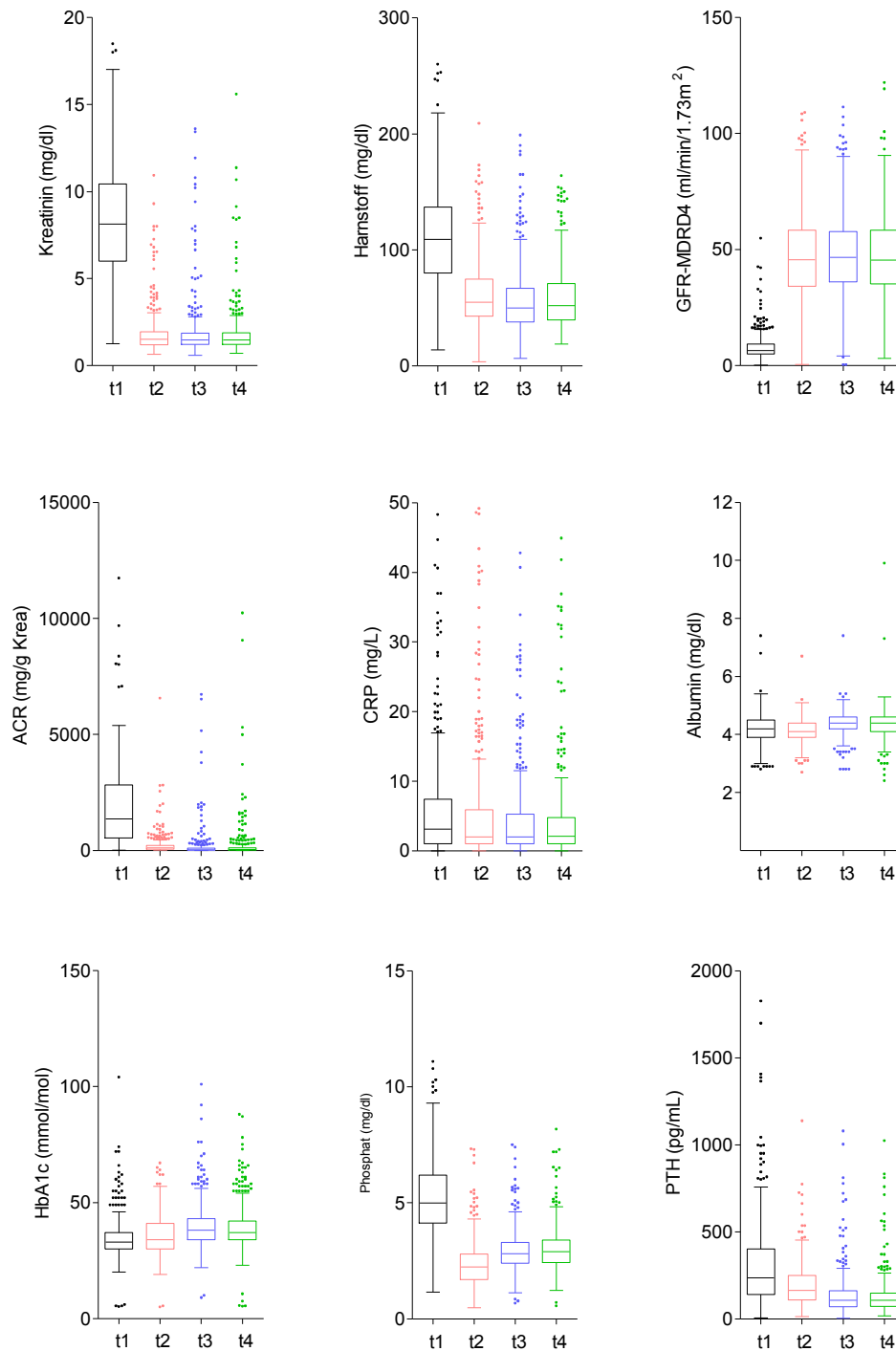
**Tabelle 3:** Prozentueller Anteil verfügbarer Daten zu den 4 Messzeitpunkten pro Parameter

**Abbildung 4** zeigt die Entwicklung der Laborwerte über das gesamte Follow-up in der gesamten Studienpopulation.

Der zeitliche Verlauf der einzelnen Laborwerte zu den vier Messzeitpunkten (t1, t2, t3,t4) in der Gesamtpopulation mit Median, Interquartilsabstand, sowie Minimum und Maximum wird dargestellt.

**Tabelle 4** und **Abbildung 4** geben einen Überblick über die Ergebnisse in der Gesamtpopulation. Betrachtet man die Werte im zeitlichen Verlauf über die gesamte Studienpopulation so kann man feststellen, dass sich das Kreatinin nach NTX im Mittel fast normalisiert (t1: 8.135 (6.0-10.43)/ t2: 1.51 (1.2-1.934);  $p < 0.0001$ ) Die GFR bleibt nach NTX im Mittel im Bereich einer mittelgradig eingeschränkten Nierenfunktion und die ACR entspricht nach NTX einer leichten Albuminurie. Der Harnstoff normalisiert sich im Mittel auch fast in der Zeit nach NTX (109 (80-137)/t2: 55 (43-75);  $p < 0.0001$ ) Das Parathormon sinkt deutlich nach NTX (t1: 236.5 (139.9-401.3); t2: 163.6 (109.2-249.0);  $p < 0.0001$ ) die Werte kommen allerdings nicht in den Normbereich.





**Abbildung 4:** Laborverlauf der gesamten Studienpopulation über den gesamten Beobachtungszeitraum (t1-t4) für die Parameter, die vor und nach NTX erhoben wurden.

Parameter	t1	t2	t3	t4	p-Wert (t1 vs.t2)
Kreatinin	8.135 (6.0-10.43)	1.51 (1.2-1.943)	1.48 (1.23-1.86)	1.47 (1.23-1.89)	< 0.0001
GFR (MDRD 4)	6,355 (4.94-9.185)	45.52 (34.14-58.27)	46.45 (36.04 - 57.66)	45.47 (35.08-58.22)	< 0.0001
ACR	1362 (537.5-2821)	112 (61-220)	33 (14-98.75)	38 (14-113)	< 0.0001
Harnstoff	109 (80-137)	55 (43-75)	50 (38-67)	52 (39.75-71)	< 0.0001
Phosphat	4.995 (4.135-6.203)	2.240 (1.7-2.79)	2.8 (2.398-3.30)	2.9 (2.435-3.4)	< 0.0001
CRP	3.1 (1.0-7.4)	2.0 (1.0-5.9)	2.0 (1.0- 4.8)	2.1 (1.0-4.8)	0.0021
Hba1c	33 (30-37)	34 (30-37)	38 (34-43)	37 (34-42)	0.0464
Albumin	4.2 (3.9-4.5)	4.1 (3.9-4.5)	4.4 (4.2- 4.6)	4,4 (4.1-4.6)	0.0339
Parathormon	236.5 (139.9-401.3)	163.6 (109.2-249.0)	107.5 (69.6-161.9)	106 (70.65-148.4)	< 0.0001

**Tabelle 4:** Darstellung der deskriptiven Statistik für Parameter, die vor und nach NTX erhoben wurden in der Gesamtpopulation. Gezeigte Daten entsprechen Median und IQR (25-75). Zudem Vergleich der prä und post NTX Werte t1 zu t2 (Mann Whitney U);  $p < 0.05$  ist signifikant

Für die Werte, die nur vor NTX gemessen (**Tabelle 5**) wurden, wurde gezeigt, dass die Lipidwerte im Serum durchschnittlich im Normbereich lagen. Das Troponin T dagegen war im Schnitt etwas erhöht (23 (10-47)).

Parameter	Median
Troponin T	23 (10-47)
Gesamtcholesterin	166.5 (138-198)
HDL	47 (37-57)
LDL	93 (67.75-122)
Triglyceride	118 (80-179)

**Tabelle 5:** Darstellung der deskriptiven Statistik für Parameter, die vor NTX gemessen wurden in der Gesamtpopulation. Gezeigte Daten entsprechen Median und IQR.

### 3.1 Vergleich der MACE mit der non MACE Kohorte

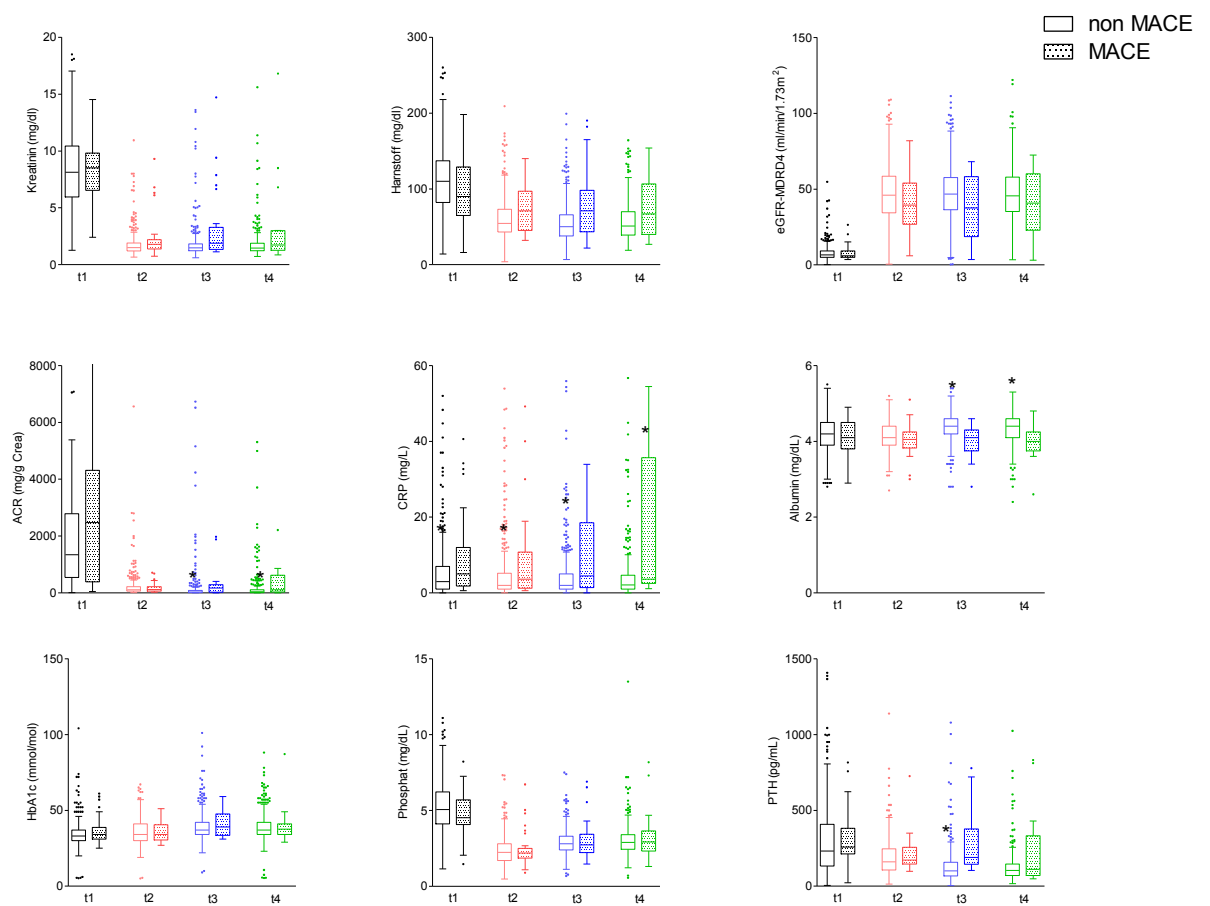
Für die MACE/ non MACE Kohorte lag bereits eine genaue Charakterisierung bezüglich Demographie, Komorbiditäten und Risikofaktoren vor (**Tabelle 6**). Auffällig ist, dass die MACE Patienten und Patientinnen älter sind (MACE: 60 (51-66)/ non MACE: 51 (40-60)), länger dialysepflichtig waren (MACE: 56.5(32-112) /non MACE: 42(23-77) und häufiger an einer pAVK leiden (MACE 10 (23.3%)/ non MACE 54 (11.8%)). Zudem nehmen mehr MACE Patienten und Patientinnen Aspirin ein, als in der non MACE Kohorte (MACE: 25 (58.1%)/ non MACE: 161 (25.1%)).

<i>Parameter</i>	<i>non MACE (n=459)</i>	<i>MACE (n=43)</i>	<i>p-Wert</i>
<b>MEDIAN (ICR)</b>			
Alter	51 (40-60)	60 (51-66)	<b>&lt;0.001</b>
BMI	24.5 (22.1-27.4)	25.7 (22.3-28.7)	0.163
Dialysedauer in Monaten	42(23-77)	56.5(32-112)	<b>0.011</b>
<b>N (%)</b>			
männliches Geschlecht	309 (67.3)	32 (74.4)	0.909
Hypertonus	438 (95.4)	42(97.7)	0.475
KHK	40 (8.7)	6 (14)	0.255
Diabetes Mellitus	55 (12.0)	8 (18.6)	0.21
PAVK	54 (11.8)	10 (23.3)	<b>0.031</b>
Cerebrovaskuläre Erkrankung	61 (13.3)	10 (23.3)	0.073
Hyperlipidämie	246 (53.6)	25 (58.1)	0.567
Nikotin	203 (44.2)	20 (46.5)	0.773
Aspirin	161 (25.1)	25 (58.1)	<b>0.03</b>
ACE Hemmer/ Sartane	296 (64.5)	35 (81.4)	0.191
Statin	179 (39.0)	17 (39.5)	0.945

**Tabelle 6:** Übersicht über Demographie, Komorbiditäten und Risikofaktoren der MACE/non MACE Kohorte

Betrachtet man die Entwicklung der Laborwerte in den verschiedenen Gruppen, so lassen sich zum Teil signifikante Unterschiede erkennen. **Tabelle 7** und **Abbildung 5** zeigen einen Überblick über die Ergebnisse (p-Werte und zeitlicher Verlauf) der

durchgeführten Vergleiche (Mann-Whitney-U Test) zwischen der MACE und der non MACE Gruppe.



**Abbildung 5:** Vergleich der MACE mit der non MACE Kohorte bezüglich Median und IQR zu allen 4 Messzeitpunkten für die Parameter, die vor und nach NTX erhoben wurden. \*  $p < 0.05$ , MACE vs non MACE (Mann-Whitney-U Test)

Parameter	t1	t2	t3	t4
Kreatinin	0.7589	<b>0.0367</b>	<b>0.0082</b>	0.1413
Harnstoff	0.0635	<b>0.0188</b>	<b>0.0052</b>	0.0759
GFR	0.7011	0.0679	<b>0.0282</b>	0.2318
Phosphat	0.1447	0.8850	0.9101	0.7087
Albumin	0.3799	0.1656	<b>0.0001</b>	<b>0.0021</b>
HbA1c	0.3561	0.8765	0.3721	0.7835
CRP	<b>0.0109</b>	<b>0.0188</b>	<b>0.0098</b>	<b>0.0013</b>
Parathormon	0.1830	0.3790	<b>0.0001</b>	0.2368
Albumin-Kreatinin Ratio	0.3938	0.7010	<b>0.0378</b>	<b>0.0424</b>

**Tabelle 7:** p- Werte (Mann-Whitney-U) der MACE und non MACE Kohorte für die 4 Messzeitpunkte.

p < 0.05 ist signifikant

Zudem gibt **Tabelle 8** eine detaillierte Übersicht über die genauen Werte jedes einzelnen Parameters zu den vier Zeitpunkten in beiden Kohorten.

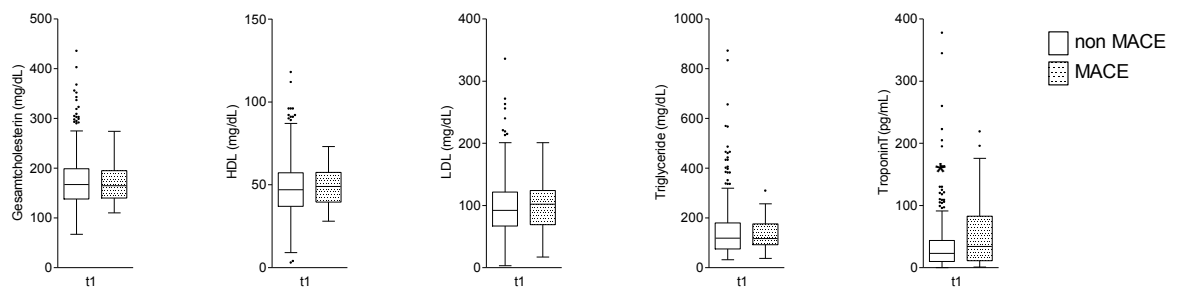
So unterscheiden sich die Werte für Kreatinin und Harnstoff in den beiden Gruppen zum Messzeitpunkt zwei (Kreatinin: MACE 1.78 (1.38-2.2) /non MACE 1.5 (1.2-1.9) Harnstoff: MACE 71(45-97)/non MACE 55(43-73)) und drei signifikant (Kreatinin: MACE 1.88(1.33-3.275)/non MACE 1.48 (1.23-1.89) Harnstoff: MACE 71(43.5-98)/non MACE 50(38-66) ). Für die GFR findet man die Signifikanz nur am dritten Messzeitpunkt (MACE 37.5(18.62-58.24)/non MACE 46.7 (36.51-57.7)). Beim Serum-Albumin zeigen sich signifikante Unterschiede zu den beiden letzten Messzeitpunkte (t3: MACE 4.050 (3.825-4.250)/non MACE 4.4 (4.2-4.6) t4: MACE 4.4(4.1-4.6) /non MACE 4.4(4.1-4.6)). Die Mediane liegen allerdings im Normalbereich. Außerdem finden sich beim CRP zu jedem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede in den Werten der beiden Kohorten. Allerdings sind die Werte jeweils im Normbereich (t1: MACE 5(1.8-12) /non MACE 3 (1-7) t2: MACE 3.6(1.2-10.8) /non MACE 2 (1-5.075) t3: MACE 4.5 (1.4 -18.55 /non MACE 2 (1-5) t4: MACE 3.6 (2.5-36.7)/non MACE 2.1 (1-4.7)). Außerdem unterscheidet sich das PTH im ersten Jahr nach NTX signifikant (t3: MACE: 189.5 (143.9-376.2) /non MACE: 102.2(67.98-158.6)). Auch bei den Urinparametern konnte man zu den letzten beiden Zeitpunkten einen Unterschied zeigen, so lag die UACR zu beiden Zeitpunkten in der MACE Gruppe höher (t3: MACE 168(23-286)/non MACE 33 (13-92) t4: MACE 108(37-624)/non MACE 36.5(14-107.0)).

	t1		t2		t3		t4	
	non MACE	MACE	non MACE	MACE	non MACE	MACE	non MACE	MACE
Kreatinin	8.130 (5.98-10.44)	8.51 (6.53-9.81)	1.5 (1.2-1.9)	1.78 (1.38-2.2)	1.48 (1.23-1.89)	1.88 (1.33-3.275)	1.455 (1.23-1.89)	1.72 (1.27-2.985)
GFR	6.508 (4.928-9.185)	6.046 (4.982-9.189)	46.05 (34.37-58.53)	39.42 (26.8-53.98)	46.7 (36.51-57.7)	37.5 (18.62-58.24)	45.61 (35.2-58.12)	40.73 (22.84-60.16)
ACR	1327 (540-2790)	2480 (386.8-4317)	112 (60-220)	120.5 (65.25-218.5)	33 (13-92)	168 (23-286)	36.5 (14-107.0)	108 (37-624)
Harnstoff	110 (82-137)	90 (65-129)	55 (43-73)	71 (45-97)	50 (38-66)	71 (43.5-98)	51 (39.5-70)	67 (40-106.5)
Phosphat	5.070 (4.130-6.225)	4.520 (4.070-5.705)	2.240 (1.700-2.803)	2.195 (1.868-2.505)	2.8 (2.4-2.3)	2.740 (2.230-3.440)	2.9 (2.45-3.4)	2.920 (2.330-3.650)
CRP	3 (1-7)	5 (1.8-12)	2 (1-5.075)	3.6 (1.2-10.8)	2 (1-5)	4.5 (1.4-18.55)	2.1 (1-4.7)	3.6 (2.5-36.7)
HbA1c	33 (30-37)	34 (31-38.75)	34 (30-41)	34 (30.5-40.5)	38 (34-43)	39 (33.5-47.5)	37 (34-42)	37.5 (34-41)
Albumin	4.2 (3.9-4.5)	4.1 (3.8-4.5)	4.1 (3.9-4.4)	4.050 (3.825-4.250)	4.4 (4.2-4.6)	4.1 (3.75-4.3)	4.4 (4.1-4.6)	4 (3.75-4.25)
Parathormon	232.6 (135.4-408.3)	257 (213.3-381.7)	162 (107.1-249.5)	171.8 (146.0-256.0)	102.2 (67.98-158.6)	189.5 (143.9-376.2)	104 (70.5-146.3)	111 (70.95-332.4)

**Tabelle 8:** Deskriptive Statistik der MACE und der non MACE Kohorte für Parameter, die zu allen vier Messzeitpunkten (t1-t4) erhoben wurden. Gezeigte Daten entsprechen Median und IQR.

Auch die Parameter die nur vor NTX gemessen wurden, wurden mittels Mann-Whitney- U- Test verglichen. **Abbildung 6** zeigt graphisch den Vergleich und in **Tabelle 9** finden sich p-Werte und die deskriptive Statistik der einzelnen Parameter.

Betrachtet man die Parameter, die nur vor NTX gemessen wurden so sieht man zwischen den beiden Gruppen beim Troponin einen signifikanten Unterschied (MACE: 34 (11-83)/non MACE 23 (10-45)).



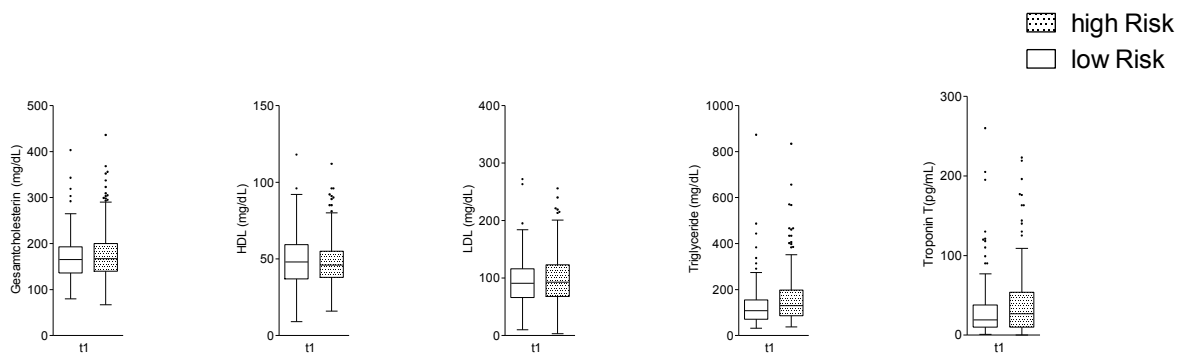
**Abbildung 6:** Vergleich der MACE mit der non MACE Kohorte bezüglich Median und IQR für die Parameter, die nur vor NTX erhoben wurden. \* entspricht einem signifikantem Unterschied in den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U Test)

Parameter	MACE	non MACE	p-Wert
Troponin T	34 (11-83)	23 (10-45)	<b>0.0374</b>
Cholesterin	165 (140-195)	167 (138-198)	0.9030
HDL	49(39.5-57.5)	47 (37-57)	0.6793
LDL	106 (71-130)	93 (68-122)	0.3436
Trygliceride	117 (92-176)	118 (76-180)	0.7723

**Tabelle 9:** Vergleich der MACE mit der non MACE Kohorte. Gezeigte Daten entsprechen Median und IQR  $p < 0.05$ , MACE vs non MACE (Mann-Whitney-U Test)

### 3.2 Vergleich der high risk mit der low risk Kohorte

Als nächstes werden die Unterschiede in der high risk (HR) im Vergleich zur low risk (LR) Gruppe betrachtet. **Abbildung 7** zeigt den Vergleich der Parameter, die vor NTX erhoben wurden. Eine detaillierte Übersicht über die genauen Werte des Vergleichs gibt **Tabelle 10**.



**Abbildung 7:** Vergleich der high risk mit der low risk Kohorte bezüglich Median und IQR für die Parameter, die nur vor NTX erhoben wurden.

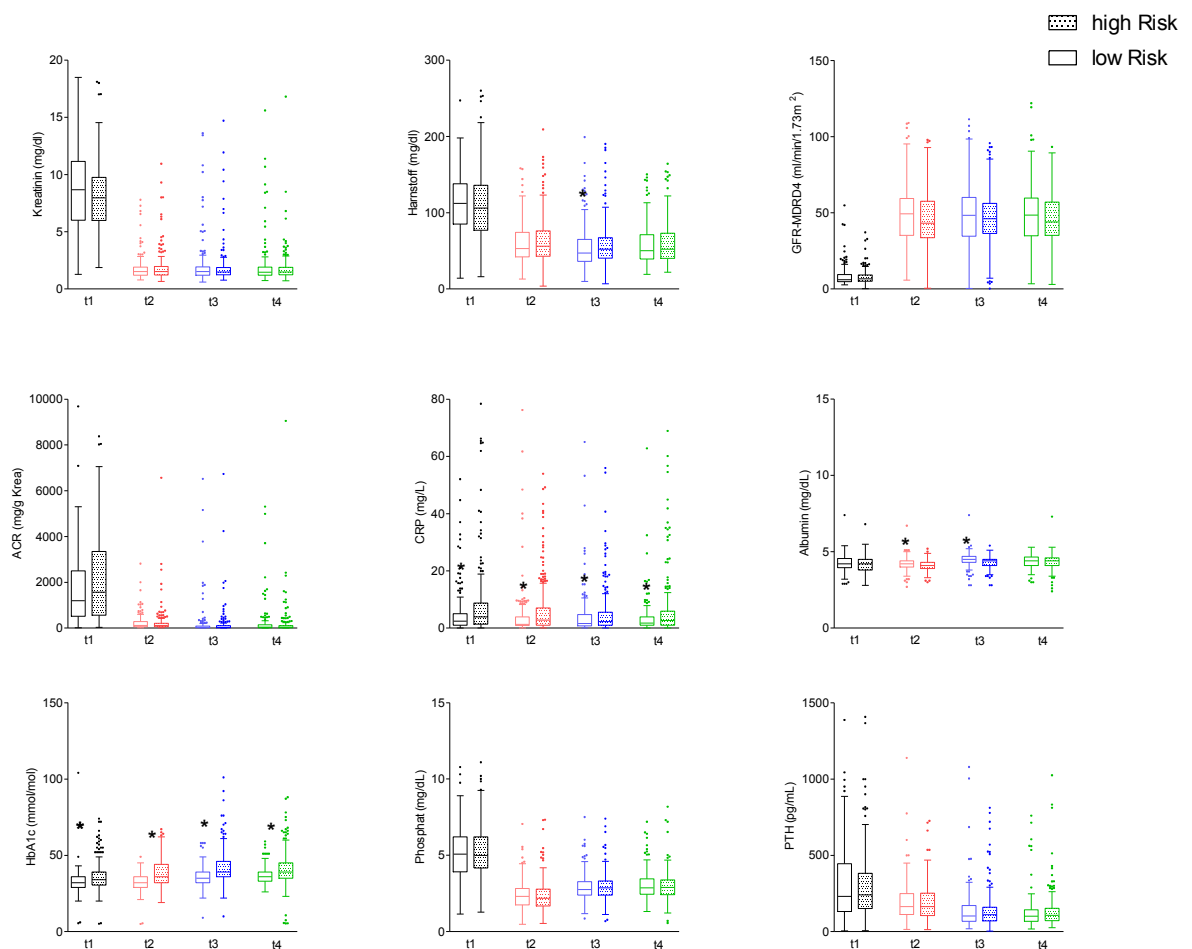
Parameter	high risk	low risk	p-Wert
Troponin T	27 (10-54)	19 (10-37.75)	<b>0.0267</b>
Cholesterin	167 (140-200.3)	165.5 (136-192.8)	0.1967
HDL	46.00 (37-55)	48 (37-59.25)	0.1476
LDL	94 (69.8-124)	93 (67-118)	0.6824
Trygliceride	130 (86-197.5)	108 (71-154.5)	<0.0001

**Tabelle 10:** Vergleich der HR mit der LR Kohorte für die Parameter vor NTX. Daten entsprechen Median und IQR.  $p < 0.05$ , HR vs LR (Mann-Whitney-U Test)

Bei den Parametern, die vor NTX erhoben wurden, konnten sowohl beim Troponin (HR 27 (10-54) /LR 19 (10-37.75)) als auch bei den Triglyceriden (HR 130 (86-197.5) /LR 108 (71-154.5)) signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die Triglyceride befanden sich allerdings in beiden Gruppen in der Norm. Das Troponin war im Mittel in beiden Gruppen leicht erhöht.

Eine Übersicht über den Vergleich der Parameter, die zu allen vier Zeitpunkten gemessen wurden geben **Tabelle 11** und **Tabelle 12**, sowie die graphische Darstellung in **Abbildung 8**.





**Abbildung 8:** Vergleich der HR mit der LR Kohorte bezüglich Median und IQR zu allen 4 Messzeitpunkten für die Parameter, die vor und nach NTX erhoben wurden. \* entspricht einem signifikantem Unterschied in den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U Test)

Unterschiede gab es hier beim Harnstoff zum dritten Messzeitpunkt (HR 52(41-67)/LR 47 (36-65) ). Außerdem konnte man Signifikanz beim Albumin zum zweiten und dritten Zeitpunkt beobachten (t2: HR 4.1(3.9-4.3) /LR 4.2 (4-4.4) t3: HR 4.4(4.1-4.5)/LR 4.5(4.3-4.7) ). Hier waren aber beide Gruppen im Normbereich. Das HbA1c unterschied sich zu allen Messzeitpunkten signifikant in den beiden Gruppen (t1: HR 34(31-39) /LR32 (29-36) t2: HR 36 (32-44) /LR32 (30-36) t3: HR39 (36-46.25)/LR 35.5 (32.75 -39) t4: HR 39(36-45)/LR 36 (33-39)). Auch das CRP war zu allen vier Zeitpunkten signifikant (t1: HR 3.9 (1.4 -8.7)/LR 2.4 (1-5) t2: HR 2.75(1-7)/LR 1.3(0.9-3.9) t3: HR 2.3 (1-5.5)/LR 1.6(0.8 -

4.7) t4 : HR2.6 (1-5.9)/LR 1.75(1-3.875) allerdings im Mittel in beiden Gruppen im Normbereich.

Parameter	t1	t2	t3	t4
Kreatinin	0.0863	0.4572	0.5468	0.8311
Harnstoff	0.4097	0.1990	<b>0.0247</b>	0.4824
GFR	0.4391	0.0707	0.3646	0.1823
Phosphat	0.9555	0.2098	0.3816	0.8160
Albumin	0.0576	<b>0.0439</b>	<b>0.0002</b>	0.1323
HbA1c	<b>0.0001</b>	<b>0.0001</b>	<b>0.0001</b>	<b>0.0001</b>
CRP	<b>0.0005</b>	<b>0.0001</b>	<b>0.0153</b>	<b>0.0063</b>
Parathormon	0.8674	0.7457	0.6477	0.4129
Albumin-Kreatinin-Ratio	0.1725	0.4358	0.9902	0.7066

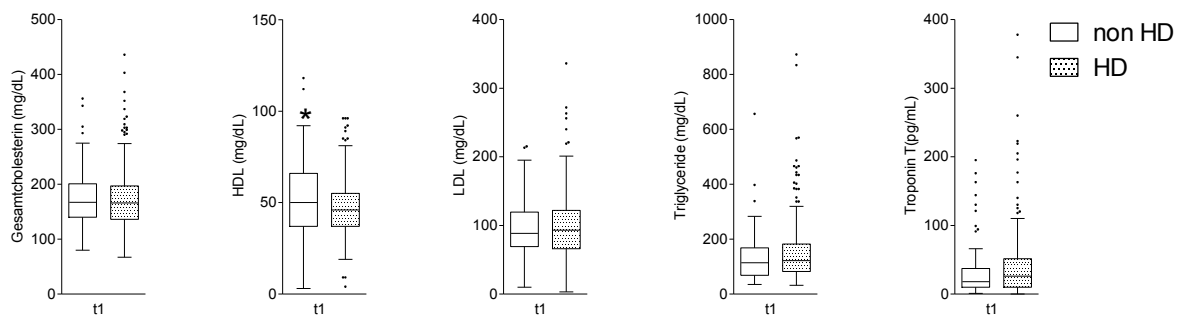
**Tabelle 11:** p- Werte (Mann-Whitney-U) high risk vs. low risk Kohorte für alle 4 Messzeitpunkte (t1-t4) für die Parameter vor und nach NTX.  $p < 0.05$  ist signifikant

	t1		t2		t3		t4	
Parameter	low risk	high risk	low risk	high risk	low risk	high risk	low risk	high risk
Kreatinin	8.68 (6.005-11.14)	7.955 (5.993-9.758)	1.505 (1.193-1.900)	1.510 (1.210-1.955)	1.520 (1.2-1.920)	1.470 (1.240-1.858)	1.46 (1.190-1.90)	1.475 (1.233-1.890)
GFR (MDRD 4)	6.024 (4.761-9.5)	6.572 (5.090-9.072)	49.24 (35.22-59.47)	43.16 (33.67-57.58)	48.35 (34.58-60.16)	46.11 (36.37-56.16)	48.41 (34.95 -59.65)	43.99 (35.19-57.01)
ACR	1197 (517-2500)	1571 (565-3346)	119 (58.5-279)	111.5 (63-208.5)	34.5 (13-90.5)	32.5 (14.25-105.3)	40 (13-143)	38 (15-103.8)
Harnstoff	112 (85-138)	106 (77-135)	53 (42-74)	56 (43-76)	47 (36-65)	52 (41-67)	50 (39-71)	52 (40-73)
Phosphat	5.070 (3.920-6.200)	4.990 (4.160-6.210)	2.310 (1.750-2.830)	2.190 (1.680-2.790)	2.760 (2.390 -3.270)	2.870 (2.400-3.310)	2.870 (2.448-3.460)	2.900 (2.430-3.380)
CRP	2.4 (1-5)	3.9 (1.4 -8.7)	1.3 (0.9-3.9)	2.75 (1-7)	1.6 (0.8 -4.7)	2.3 (1-5.5)	1.75 (1-3.875)	2.6 (1-5.9)
HbA1c	32 (29-36)	34 (31-39)	32 (30-36)	36 (32-44)	35.5 (32.75 -39)	39 (36-46.25)	36 (33-39)	39 (36-45)
Albumin	4.2 (3.95-4.5)	4.2 (3.8-4.5)	4.2 (4-4.4)	4.1 (3.9-4.3)	4.5 (4.3-4.7)	4.4 (4.1-4.5)	4.4 (4.1-4.65)	4.4 (4.1-4.6)
Parathormon	230.7 (131.8-445.5)	240.3 (150.6-382.0)	163.7 (112.6 -249.5)	163.5 (105.4 -252.3)	101.9 (67.5 -170.2)	110.4 (70.45-158.9)	101.6 (67.95-142.7)	106.4 (71.5-153.2)

**Tabelle 12:** Deskriptive Statistik der high risk und der low risk Kohorte für Parameter, die zu allen vier Messzeitpunkten (t1-t4) erhoben wurden. Gezeigte Daten entsprechen Median und IQR.

### **3.3. Vergleich der HD mit der non HD Kohorte**

Auch hier wurde der Vergleich der beiden Gruppen vorgenommen (**Abbildung 9**). Die Übersicht über die genauen Werte findet sich in **Tabelle 13**. Signifikanz zeigte sich vor der Transplantation beim HDL. Die non HD Patienten und Patientinnen hatten ein signifikant höheres, als die HD Patienten und Patientinnen (HD 46 (37-55)/non HD 50 (37-66)). Allerdings liegt es im Durchschnitt in beiden Gruppen in der Norm.



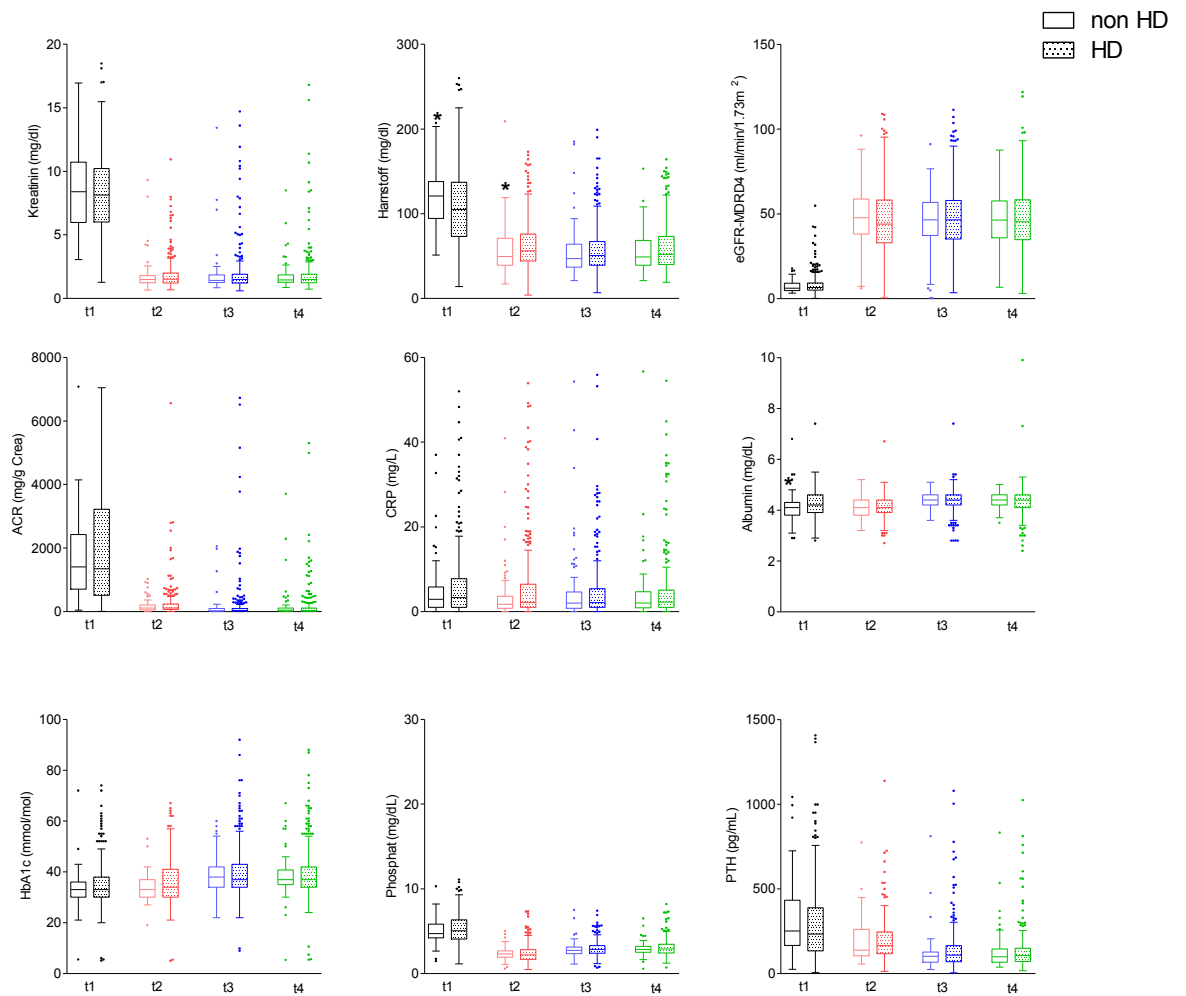
**Abbildung 9:** Vergleich der HD und der non-HD Kohorte bezüglich Median und IQR für die Parameter, die nur vor NTX erhoben wurden.

Parameter	HD	non HD	p-Wert
Troponin T	26 (10-51.5)	18 (10-37.25)	0.0843
Cholesterin	166 (136.0-197.0)	167 (140-201)	0.3115
HDL	46 (37-55)	50 (37-66)	<b>0.0028</b>
LDL	94 (67-123)	92 (71-120)	0.9625
Triglyceride	122 (82-182)	114 (68-168)	0.1383

**Tabelle 13:** Vergleich der HD mit der non HD Kohorte für die Parameter vor NTX. Daten entsprechen Median und IQR.  $p < 0.05$ , HD vs non HD (Mann-Whitney-U Test)

Die Ergebnisse des Vergleichs der Parameter, die sowohl vor als auch nach NTX gemessen wurden, finden sich in **Tabelle 14** und **Tabelle 15**. Zudem gibt **Abbildung 10** einen Überblick. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Harnstoff für den ersten (HD 105 (73-137.0) /non HD 121 (94.25-137.8)) und zweiten Messzeitpunkt (HD 56 (44.25-76) /non HD 49.5 (39-71)). Allerdings hatte vor NTX die non-HD Gruppe höhere Werte, nach NTX dagegen die HD-Gruppe, zu den beiden letzten Zeitpunkten war keine Signifikanz zwischen den Werten nachweisbar.

Beim Albumin fand sich zum ersten Messzeitpunkt (HD 4.2 (3.9-4.6) /non HD 4.1 (3.8-4.3)) ein signifikanter Unterschied. Allerdings ist anzumerken, dass in beiden Gruppen die Werte im Schnitt im Normbereich waren



**Abbildung 10:** Vergleich der HD mit der non-HD Kohorte bezüglich Median und IQR zu allen 4 Messzeitpunkten für die Parameter, die vor und nach NTX erhoben wurden. \* entspricht einem signifikantem Unterschied in den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U Test)

	t1		t2		t3		t4	
Parameter	non HD	HD	non HD	HD	non HD	HD	non HD	HD
Kreatinin	8.4 (5.963-10.72)	8.125 (6.013-10.21)	1.48 (1.22-1.79)	1.51 (1.20-1.99)	1.41 (1.25-1.84)	1.49 (1.213-1.910)	1.45 (1.265-1.835)	1.485 (1.220-1.903)
GFR (MDRD 4)	6.129 (4.727-9.063)	6.513 (4.977-9.195)	47.72 (38.09-58.7)	43.95 (33.00-58.16)	46.49 (37.32-56.72)	46.43 (35.17-57.83)	46.37 (35.88-57.65)	45.34 (37.71-58.24)
ACR	1407 (709.0-2426)	1345 (516.0-3224)	108.5 (49.0-207.8)	114 (64-234)	25 (11.75-98.5)	35 (14-99)	41 (14-108)	37.5 (14.25-113.8)
Harnstoff	121 (94.25-137.8)	105 (73-137.0)	49.5 (39-71)	56 (44.25-76)	47 (37-64)	51 (39-67)	49 (39-68.5)	52 (40-73)
Phosphat	4.72 (4.23-5.83)	5.060 (4.090-6.330)	2.3 (1.93-2.68)	2.21 (1.660-2.815)	2.74 (2.33-3.14)	2.83 (2.4 -3.31)	2.845 (2.50-3.23)	2.910 (2.425-3.460)
CRP	2.9 (1-5.8)	3.3 (1-7.775)	1.7 (0.8-3.6)	2.150 (1.00-6.50)	2 (0.8-4.6)	2.1 (1.00-5.40)	2 (0.9-4.7)	2.25 (1.00-5.075)
HbA1c	33 (30.75 -36)	33 (30-38)	33 (30-37)	34 (30-41)	38 (34-42)	38 (34-43)	37 (35-40.75)	37 (34-42)
Albumin	4.1 (3.8-4.3)	4.2 (3.9-4.6)	4.1 (3.8-4.4)	4.1 (3.9-4.4)	4.4 (4.2-4.6)	4.4 (4.2-4.6)	4.4 (4.2-4.6)	4.4 (4.1-4.6)
Parat- hormon	250.8 (167.0-433.2)	233.7 (133.8-388.1)	138.7 (104.9-260.8)	166 (118-246.3)	102.5 (68.05-127.6)	109.1 (70.15-164.9)	99.5 (68.05 -145.4)	106.4 (71.4-149.8)

**Tabelle 14:** Deskriptive Statistik der HD und der non HD Kohorte für Parameter, die zu allen vier Messzeitpunkten (t1-t4) erhoben wurden. Gezeigte Daten entsprechen Median und IQR.

Parameter	t1	t2	t3	t4
Kreatinin	0.4868	0.2942	0.7976	0.9477
Harnstoff	<b>0.0025</b>	<b>0.0197</b>	0.2482	0.2396
GFR	0.4248	0.2387	0.9193	0.9760
Phosphat	0.3281	0.5938	0.0933	0.3576
Albumin	<b>0.0037</b>	0.5613	0.7291	0.7398
HbA1c	0.6069	0.1613	0.9196	0.6618
CRP	0.0876	0.0657	0.5403	0.3347
PTH	0.2718	0.3334	0.2040	0.8848
Albumin -Kreatinin -Ratio	0.9853	0.3261	0.4295	0.8258

**Tabelle 15:** p- Werte (Mann-Whitney-U) der HD vs non HD Kohorte für die vier Messzeitpunkte (t1-t4); p < 0.05 ist signifikant.

## 4. Diskussion

### 4.1 Biomarker und ihr prädiktiver Wert auf kardiovaskuläres Risiko

In dieser retrospektiven Studie lag das Ziel primär darin Parameter zu identifizieren, die potentiell kardiovaskuläres Risiko bei nierentransplantierten Patienten und Patientinnen vorhersagen. Aus bereits in der Einleitung erläuterten Gründen ist diese Patientengruppe besonders stark gefährdet und somit ist eine fundierte Risikostratifizierung enorm wichtig.

Die durchgeführte Studie hatte viele Stärken. Es wurde eine sehr gut charakterisierte Studienpopulation betrachtet, von der viele klassische Risikofaktoren (z.B. Diabetes, KHK, Rauchstatus), als auch andere Faktoren (z.B. Dialyseart, Medikamente) bekannt waren. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden hier nun wichtige Labordaten, die auch schon in anderen Studien diskutiert wurden (110,115,116,137–140), in einem 2 Jahres Follow-up zu vier kritischen Zeitpunkten gemessen. Zudem kann das europäische Kollektiv in dieser Arbeit, auch als Stärke gesehen werden, da viele der großen vergleichbare Arbeiten vor allem Kollektive aus den USA (110,116,138,141,142)

betrachten und so die Frage nach der Ummünzbarkeit der Ergebnisse auf eine europäische Studienpopulation hier betrachtet wird. Auf der anderen Seite gibt es auch einige kleinere europäische Studien mit denen unsere Daten verglichen, bestätigt und diskutiert werden können (104,139,140,143)

#### **4.2 Parameter bei Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis**

Vergleicht man die Gruppe der Patienten mit einem MACE mit der Gruppe ohne MACE, konnte man signifikante Unterschiede im ersten Jahr bei den Nierenparametern zeigen. So zeigte sich für Harnstoff und Kreatinin, sowohl beim ersten ambulanten Labor nach NTX als auch im 1 Jahres Follow-up ein Unterschied. Für die GFR konnte der Unterschied nach einem Jahr gezeigt werden. So scheinen die Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis im ersten Jahr nach Transplantation eine schlechtere Nierenfunktion zu haben als diejenigen die kein MACE erleiden. Weiner et al. zeigten in ihrer Studie ebenfalls einen Zusammenhang von abnehmender Nierenfunktion und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (120). Zingone et al. konnten dieselbe Beobachtung in ihrem 6 Monats Follow-up machen (104). Weitere Studien bekräftigen den Zusammenhang, der schlechteren Nierenfunktion und des höheren Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (105,121,144,145). Diese Beobachtungen können in dieser Arbeit bestätigt werden.

Zudem fanden sich im ersten und zweiten Jahr nach NTX signifikante Unterschiede beim Serum Albumin. So hatten die Patienten mit einem MACE im Vergleich die niedrigeren Werte. Ähnliche Beobachtungen waren auch schon in anderen Studien Gegenstand der Forschung. Varenterghem et al. beobachtete einen Zusammenhang zwischen niedrigeren Albuminwerten und erhöhtem CV Risiko, als auch erhöhter Mortalität (146). Untersuchungen zeigen auch, dass Hypoalbuminämie nach Transplantation Graft Schäden verursachen kann, wenn sie mit Proteinurie und chronischer Inflammation auftritt (116,147). Es lässt sich vermuten, dass diese negativen Auswirkungen auf das Transplantat auch das CV Risiko mit beeinflussen. Die MACE Kohorte zeigt signifikant höhere CRP Werte über alle Messzeitpunkte, allerdings bleiben diese immer im Normbereich. Die Assoziation aus höheren CRP Werten vor



NTX und erhöhtem kardiovaskulären Risiko wurde in einigen Studien gezeigt (117–119). Zudem zeigen weitere Studien, dass ein niedriges Albumin vor Transplantation bereits ein Faktor für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und erhöhte Mortalität ist (115,116). Wir konnten allerdings keinen signifikanten Unterschied im Albumin vor NTX bei unseren Patienten und Patientinnen (MACE/non MACE) beobachten. Insgesamt muss zudem angemerkt werden, dass die Unterschiede in den beiden Gruppen zwar da sind, allerdings beide Gruppen mit den Albuminwerten im Normbereich liegen. Es ist bekannt, dass der MIA Score auf Transplantationspatienten –und Patientinnen anwendbar ist (114) und somit wäre es vielleicht eine interessante Fragestellung diesen für die Kohorte zu erheben. So könnte man vielleicht den Trend von mehr Malnutrition, Entzündung und Arteriosklerose in der MACE Kohorte nochmals objektivieren und das Outcome für verschiedene Cut-offs des Scores analysieren. Eine Arbeit mit einem asiatischen Kollektiv hat sich mit dieser Fragestellung beschäftigt und diese konnte einen Zusammenhang zwischen einem höheren MIA Score und höherer post-NTX ACS zeigen (113).

Man hat außerdem signifikante Unterschiede in der UACR zum dritten und vierten Zeitpunkt gesehen. Hier litt die MACE Kohorte an einer deutlich größeren Albuminurie. Diese Beobachtung deckt sich mit dem Stand der Forschung, da Albuminurie eine Assoziation mit Mortalität, CVD Events und Graft Verlust hat. Man vermutet auf Grund der Aussagekraft über mikrovaskuläre und vaskuläre Schäden so ein Maß, über die Nierenfunktion hinaus, für CVD Risiko und Mortalität gefunden zu haben (110).

Des Weiteren unterscheiden sich die beiden Kohorten im Troponin vor NTX signifikant. Studien haben zum einen gezeigt, dass End Stage Renal Disease (ESRD) Patienten und Patientinnen mit höheren Troponin Werten ein schlechteres Outcome haben (127,148). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Troponin auch ein guter Marker nach der Transplantation ist (140). Diese Daten wurden in dieser Studie leider nicht erhoben, sodass dieser Zusammenhang für das Kollektiv nicht geprüft werden konnte. Es finden sich aber Forschungsergebnisse, die sich mit den erhöhten Werten bei MACE Patienten und Patientinnen decken. So zeigten Untersuchungen, dass höhere Troponinwerte vor NTX mit negativen Effekte auf kardiovaskuläre Events und

Gesamtmortalität nach NTX korrelieren (123,124).

Im ersten Jahr nach NTX (t3) fand sich auch ein signifikanter Unterschied im PTH, die MACE Kohorte lag in den Werten deutlich höher, auch wenn sich in beiden Gruppen die Werte nicht normalisiert haben. Man weiß aus Studien, dass hohe und auch sehr niedrige PTH Werte vor NTX das Outcome nach NTX zu verschlechtern scheinen (128,130), es konnte in beiden Gruppen kein Unterschied vor NTX festgestellt werden. Für den Zeitraum nach NTX ist die Studienlage heterogen. So erkannten einige keinen Zusammenhang zu erhöhten CV Risiko bei erhöhten Werten nach NTX (131,132), andere dagegen schon (133). Allerdings ist die Studie von Bleskestad et al. nicht gut mit dem vorliegenden Ergebnis vergleichbar, da nur Patienten und Patientinnen mit einer GFR >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> betrachtet wurden und der PTH Wert 10 Wochen nach NTX erhoben wurde (133), was in diesem Studienaufbau am ehesten t2 entsprechen würde. Hier konnte allerdings kein Unterschied in den beiden Gruppen gezeigt werden. So scheint der erhöhte PTH Wert ein Jahr nach NTX einen Einfluss auf das kurzfristige kardiovaskuläre Outcome zu haben, allerdings ist er aus bereits oben genannten Gründen zum Studienaufbau natürlich kritisch zu hinterfragen und bedarf weiterer Untersuchungen, zumal das PTH zum Zeitpunkt t3 nur geringfügig erhebbar war mit (57%)

Insgesamt müssen die Ergebnisse in diesem Vergleich zusätzlich vor dem Hintergrund gesehen werden, dass die MACE Gruppe signifikant älter, länger an der Dialyse und an mehr Komorbiditäten erkrankt ist. Alleine diese Fakten könnten das schlechtere Outcome in großen Teilen erklären und beeinflussen sicherlich auch den Laborverlauf. Hier wären weitere Untersuchungen sinnvoll in denen diese Faktoren in den Analysen mitberücksichtigt werden, um zu kontrollieren ob sich die Erkenntnisse auch dann noch finden lassen.

#### ***4.3 Parameter bei Patienten und Patientinnen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko vor NTX***

Betrachtet man der Vergleich der high risk mit der low risk Gruppe so konnte für die Parameter vor NTX ebenfalls signifikant höhere Troponinwerte bei der

Hochrisikogruppe gezeigt werden. Wie bereits oben erwähnt deckt sich diese Beobachtung mit der Literatur (125,126), da Patienten und Patientinnen mit höheren Troponinwerten vor NTX einem höheren CV Risiko ausgesetzt sind. Die Erhöhung der Werte bei CKD Erkrankten ist multifaktoriell bedingt und zeigt eine bedeutende myokardiale Pathologie. Bei CKD Patienten und Patientinnen finden sich einige davon, wie beispielsweise linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre Dilatation oder Hypertonie (125,126).

Zudem sieht man Signifikanz in den Triglyceriden, was durch die Definition der Gruppen bedingt ist, denn Patienten und Patientinnen mit Hyperlipoproteinämie waren der high risk Gruppe zugeordnet.

Bei den Nierenparametern zeigt sich im gesamten Follow-up nur zum dritten Messzeitpunkt beim Harnstoff ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Wie bereits oben erwähnt ist die Nierenfunktion sowohl vor als auch nach NTX ein wichtiger Risikomarker für kardiovaskuläre Ereignisse. Inwieweit man die Signifikanz in einem Marker zu einem Zeitpunkt als erhöhtes Risiko werten darf bleibt zu hinterfragen.

In Zusammenschau mit den anderen Ergebnissen dieses Gruppenvergleichs, lässt sich tendenziell auch nach NTX das höhere Risiko bei der HR Gruppe vermuten.

So zeigen sich hier signifikante Unterschiede im Albumin im ersten Jahr nach NTX und wieder signifikante Unterschied im CRP über die gesamte Studiendauer. Wie bereits im vorangegangenen Punkt erwähnt, zeigt diese Kombination eine Risikokonstellation. Allerdings muss auch an diesem Punkt nochmals erwähnt werden, dass die Werte im Mittel im Normbereich lagen und dies einer Tendenz entspricht, aber keine klar pathologischen Werte zeigt.

Zudem sah man einen signifikanten Unterschied im HbA1c zu allen vier Zeitpunkten was auch wieder an der Definition der high risk Gruppe liegt. Nichtsdestotrotz bleibt ein Diabetes auch nach NTX ein Risikofaktor für CV Ereignisse. Studien zeigen ein schlechteres Gesamtüberleben, sowohl junger als auch älterer Patienten und Patientinnen (143,149), als auch Abstoßungsreaktionen (143,150).

Das Vorliegen einer zAVK oder auch einer pAVK waren ein Kriterium für die

Hochrisikogruppe. Genau wie der Diabetes sind beide Erkrankungen sowohl vor als auch nach NTX ein großer Risikofaktor für CV Ereignisse, Mortalität und Graftversagen (143,151,152) .

#### ***4.4 Parameter in Abhängigkeit von der Nierenersatztherapie***

Bei den Nierenparametern konnte hier Signifikanz beim Harnstoff gezeigt werden. Vor NTX hatte die non HD Gruppe die höheren Werte, zum ersten Messzeitpunkt nach NTX war es andersherum und die höheren Retentionswerte zeigten sich bei der HD Gruppe. Eine mögliche Erklärung für die Werte vor NTX ist, dass die Werte zeitlich (zur Dialyse) nicht normiert war und somit sowohl Daten direkt nach oder aber auch vor der Dialyse eingeflossen sind.

Zudem konnte man vor NTX einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Albumin erkennen. Hier hatte die HD Gruppe höhere Werte. Insgesamt konnten in unserem Vergleich also nur wenige Unterschiede in den beiden Gruppen bezüglich ihrer Laborverläufe gezeigt werden. Die Frage nach Dialyseart und Outcome nach NTX ist Gegenstand der Forschung. So haben Joachim et al. in einer großen Metaanalyse festgestellt, dass Peritonealdialyse vorteilhaft für das Outcome ist. Diese Dialyseform hat positive Effekte auf Überleben, sowie weniger delayed Graft Function. Allerdings muss hier angemerkt werden, dass Peritonealdialyse ein gewisses Maß an Selbständigkeit und Mitarbeit voraussetzt, weshalb Patienten und Patientinnen häufig jünger, selbständiger und weniger krank sind. Im langfristigen Graftüberleben konnten sie keinen Unterschied zeigen (153). Molnar et al. zeigten in ihrer Arbeit geringere Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Sterblichkeit und keine Unterschiede im Graftüberleben (154).

#### ***4.5. Limitationen***

Aufgrund des retrospektiven Designs ergaben sich einige Schwierigkeiten bei der Datengewinnung. So wurden manche Parameter nicht für alle Patienten und Patientinnen zu allen Zeitpunkten gemessen, sodass es für manche Parameter und manche Zeitpunkte nur eine relativ geringe Datendichte gibt. Zudem war durch das

retrospektive Setting der Anteil der MACE mit nur 43 relativ gering. Limitierend ist auch der Fakt, dass diese Studie monozentrisch durchgeführt wurde und nur ein europäisches Kollektiv betrachtete. Zudem wurden noch keine Daten zu HLA Status, Biopsien und Pathologiebefunde erhoben, dies sollte aufbauend auf die Daten dieser Studie auf jeden Fall erfolgen, um akute und chronische Abstoßung, als kardiovaskulären Risikofaktor mit einzubeziehen (142). Außerdem beschreiben wir hier retrospektiv beobachtete Effekte, die noch durch eine prospektive Arbeit kausal bestätigt werden sollten.

#### **4.6 Fazit**

Diese Arbeit hat eine große Anzahl an Parametern erhoben und ihren Verlauf in der gesamten Studienpopulation, als auch in verschiedenen Gruppen untersucht. Durch den Vergleich verschiedener Kohorten mit verschiedenen Komorbiditäten, MACE und Dialyseformen konnte man auch die Entwicklung der Parameter unter verschiedener Risikokonstellation zeigen. Die Ergebnisse decken sich in vielen Bereichen mit bereits vorliegenden Forschungsergebnissen und so wissen wir nun das auch Empfehlungen, die aus diesen Ergebnissen erwachsen, auch auf unsere Patienten und Patientinnen anwendbar sind. Zudem könnten in Zukunft diese Daten weiterhin genutzt werden, um weitere Fragen zum Thema kardiovaskuläres Risiko und Nierentransplantation zu beantworten und neue Empfehlungen für die klinische Praxis daraus abzuleiten. Besonders die Frage nach der Rolle des PTH wäre spannend und auch eine Berechnung des MIA Score wären in Zukunft denkbare Möglichkeiten die Daten weiter zu nutzen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Vol. 32, American Journal of Kidney Diseases. 1998. p.109-12.
2. Barrionuevo JDA, Vargas-Machuca MFG, Pulido FG, Sacaluga LG, Govantes MAG, Martínez Martínez A. Prevalence of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Candidates: Outpatient Cardiac Evaluation. Transplant Proc. 2010 Oct;42(8):3126–7.
3. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. J Am Coll Cardiol. 2003 Apr 16;41(8):1364–72.
4. Menon V, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. Kidney Int. 2005 Oct;68(4):1413–8.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, Mcculloch CE, Hsu C-Y. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization [Internet]. Vol. 351, N Engl J Med. 2004 [cited 2019 Jan 23]. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
6. Wright J, Hutchison A. Vascular Health and Risk Management Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Vascular Health and Risk Management. 2009
7. Coresh J. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375:2073–81.
8. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau J-L, et al. Relation between Renal Dysfunction and Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction. Vol. 13, N Engl Journal of Med. 2004
9. Drüeke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. Nat Rev Nephrol. 2010 Dec 26;6(12):723–35.

10. Marenzi G, Cosentino N, Guastoni C. How to balance risks and benefits in the management of CKD patients with coronary artery disease. *J Nephrol*. 2015 Aug 25;28(4):403–13.
11. Tangri N, Komenda PVJ, Rigatto C. Chronic kidney disease and heart disease: after 179 years, do we yet understand the link? *Kidney Int*. 2015 Jul; 88(1):11–3.
12. Moradi H, Sica DA, Kalantar-Zadeh K. Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2013;38(2):136–48.
13. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, Marshall McBean A, Eggers PW, et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:489–95.
14. Baber U, Gutierrez OM, Levitan EB, Warnock DG, Farkouh ME, Tonelli M, et al. Risk for recurrent coronary heart disease and all-cause mortality among individuals with chronic kidney disease compared with diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cigarette smokers. 2013;
15. Weidtmann B, Schunkert H. Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Internist (Berl)*. 2007 Aug 13;48(8):770–8.
16. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J. A Bench to Bedside View of Uremic Toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):863–70.
17. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol*. 2008 Aug;23(8):1211–21.
18. Liabeuf S, Barreto D V., Barreto FC, Meert N, Glorieux G, Schepers E, et al. Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Apr 1;25(4):1183–91.
19. Ito S, Osaka M, Higuchi Y, Nishijima F, Ishii H, Yoshida M. Indoxyl Sulfate Induces Leukocyte-Endothelial Interactions through Up-regulation of E-selectin. *J Biol Chem*. 2010 Dec 10;285(50):38869–75.
20. Schepers E, Glorieux G, Dou L, Cerini C, Gayrard N, Louvet L, et al. Guanidino Compounds as Cause of Cardiovascular Damage in Chronic Kidney Disease: An in

- vitro Evaluation. *Blood Purif.* 2010;30(4):277–87.
21. Bugnicourt J-M, Silveira C Da, Bengrine A, Godefroy O, Baumbach G, Sevestre H, et al. Chronic renal failure alters endothelial function in cerebral circulation in mice. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2011 Sep;301(3):H1143–52.
  22. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2007 Jul 3;116(1):85–97.
  23. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Circ Res.* 2004 Sep 17;95(6):560–7.
  24. Bonomini M, Dottori S, Amoroso L, Arduini A, Sirolli V. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia. *J Thromb Haemost.* 2004 Aug;2(8):1275–81.
  25. Seifert ME, Hruska KA. The Kidney-Vascular-Bone Axis in the Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder. *Transplantation.* 2016 Mar;100(3):497–505.
  26. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE, Yadin O, Salusky IB, Wesseling-Perry K. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone.* 2009 Dec;45(6):1161–8.
  27. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011 Jun [;79(12):1370–8.
  28. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Sep 15;18(9):2600–8.
  29. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, Anderson AH, Isakova T, Ojo A, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Feb 1;25(2):349–60.
  30. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA.* 2011 Jun 15;305(23):2432–9.



31. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med*. 2014 Jun;6(6):744–59.
32. Sakan H, Nakatani K, Asai O, Imura A, Tanaka T, Yoshimoto S, et al. Reduced renal  $\alpha$ -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. Chatziantoniou C, editor. *PLoS One*. 2014 Jan 23;9(1):e86301.
33. Hu M-C, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and kidney disease. *J Nephrol*. 23 Suppl 16:S136-44.
34. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011 Nov 1;121(11):4393–408.
35. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan 1;22(1):124–36.
36. Silver J, Rodriguez M, Slatopolsky E. FGF23 and PTH--double agents at the heart of CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 May 1;27(5):1715–20.
37. Davies MR, Lund RJ, Mathew S, Hruska KA. Low Turnover Osteodystrophy and Vascular Calcification Are Amenable to Skeletal Anabolism in an Animal Model of Chronic Kidney Disease and the Metabolic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:917–28.
38. Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA. The Mechanism of Phosphorus as a Cardiovascular Risk Factor in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1092–105.
39. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*. 2003 Dec;64(6):2272–9.
40. Moallem E, Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. RNA-Protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem*. 1998 Feb 27;273(9):5253–9.

41. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan 1;5 Suppl 1(Supplement 1):S23-30.
42. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Sep 1;5(9):1717–22.
43. Seifert ME, Hruska KA. The Kidney-Vascular-Bone Axis in the Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder. *Transplantation*. 2016 Mar;100(3):497–505.
44. Baeke F, Gysemans C, Korf H, Mathieu C. Vitamin D insufficiency: implications for the immune system. *Pediatr Nephrol*. 2010 Sep 24;25(9):1597–606.
45. Hullett DA, Laeseke PF, Malin G, Nessel R, Sollinger HW, Becker BN. Prevention of chronic allograft nephropathy with vitamin D. *Transpl Int*. 2005 Oct;18(10):1175–86.
46. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children. *Semin Nephrol*. 2013 Mar;33(2):169–79.
47. Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andia J, Coco M, Cohen-Solal M, Fitzpatrick L, et al. Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004 Mar;43(3):566–71.
48. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis*. 2000 Dec36(6):1115–21.
49. Seifert ME, Hruska KA. The kidney-vascular-bone axis in the chronic kidney disease-mineral bone disorder. Vol. 100, *Transplantation*. 2016. p. 497–505.
50. Seifert ME, Hruska KA. The kidney-vascular-bone axis in the chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Transplantation*. 2016;100(3):497–505.
51. Daenen K, Andries A, Mekahli D, Schepdael A Van, Jouret F, Bammens B. Oxidative stress in chronic kidney disease.
52. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int*. 2002 Nov 1;62(5):1524–38.
53. Popolo A, Autore G, Pinto A, Marzocco S. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure. *Free Radic Res*. 2013 May

- 25;47(5):346–56.
54. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:iii35–40.
  55. Karin M, Lawrence T, Nizet V. Innate Immunity Gone Awry: Linking Microbial Infections to Chronic Inflammation and Cancer. *Cell*. 2006 Feb 24;124(4):823–35.
  56. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between Albuminuria, Kidney Function, and Inflammatory Biomarker Profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Dec 1;7(12):1938–46.
  57. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int [Internet]*. 1999 May;55(5):1899–911.
  58. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999 Feb;55(2):648–58.
  59. Hsu C-Y, Bates DW, Kuperman GJ, Curhan GC. Relationship between hematocrit and renal function in men and women. *Kidney Int*. 2001 Feb;59(2):725–31.
  60. van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard CAJM. Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008 Jan;4(1):47–57.
  61. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018 Mar;71(3):423–35.
  62. van der Putten K, Jie KE, van den Broek D, Kraaijenhagen RJ, Laarakkers C, Swinkels DW, et al. Heparin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease/chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2010 Sep;12(9):943–50.
  63. Khankin E V, Mutter WP, Tamez H, Yuan H-T, Karumanchi SA, Thadhani R. Soluble erythropoietin receptor contributes to erythropoietin resistance in end-stage renal disease. Gupta V, editor. *PLoS One*. 2010 Feb 16;5(2):e9246.
  64. Kiss Z, Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Horonyi P, et al. Serum 25(OH)-

- cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2011 Nov 12;117(4):c373-8.
65. Wagner M, Alam A, Zimmermann J, Rauh K, Koljaja-Batzner A, Raff U, et al. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul 1;6(7):1573–9.
  66. Silberberg JS, Rahal DP, Patton DR, Sniderman AD. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol.* 1989 Jul 15;64(3):222–4.
  67. El Hasnaoui-Saadani R, Marchant D, Pichon A, Escoubet B, Pezet M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Epo deficiency alters cardiac adaptation to chronic hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013 Apr 1;186(2):146–54.
  68. Wright J, Hutchison A. Vascular Health and Risk Management Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease [Internet]. *Vascular Health and Risk Management.* 2009.
  69. Fliser D, Franek E, Joest M, Block S, Mutschler E, Ritz E. Renal function in the elderly: Impact of hypertension and cardiac function [Internet]. Vol. 51, *Kidney International.* 1997.
  70. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Lambers Heerspink HJ, Mann JF, et al. Global Kidney Disease 5 Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382:339–52.
  71. Chang AR, Lóser M, Malhotra R, Appel LJ. Blood Pressure Goals in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;CJN.07440618.
  72. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al. Kidney disease 1 Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. Vol. 383, *The Lancet.* 2014.
  73. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2011 Jan;57(1 Suppl

- 1):A8, e1-526.
74. Bullington N, Kartel J, Khoury P, Mitsnefes M. Left ventricular hypertrophy in pediatric kidney transplant recipients: long-term follow-up study. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2006 Nov;10(7):811–5.
  75. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2003 Nov;42(5):1050–65.
  76. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Investigators. The Relationship Between Kidney Function and Long-term Graft Survival After Kidney Transplant. *Am J Kidney Dis*. 2011 Mar;57(3):466–75.
  77. Soveri I, Holme I, Holdaas H, Budde K, Jardine AG, Fellström B. A Cardiovascular Risk Calculator for Renal Transplant Recipients. *Transplant J*. 2012 Jul 15 ;94(1):57–62.
  78. Carpenter MA, Weir MR, Adey DB, House AA, Bostom AG, Kusek JW. Inadequacy of cardiovascular risk factor management in chronic kidney transplantation - evidence from the FAVORIT study. *Clin Transplant*. 2012 Jul;26(4):E438–46.
  79. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2015;28(1):10–21.
  80. Mangray M, Vella JP. Hypertension After Kidney Transplant. *Am J Kidney Dis*. 2011 Feb;57(2):331–41.
  81. Premasathian NC, Muehrer R, Brazy PC, Pirsch JD, Becker BN. Blood pressure control in kidney transplantation: therapeutic implications. *J Hum Hypertens*. 2004 Dec 19;18(12):871–7.
  82. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004 Jun;43(6):1071–81.
  83. Ojo AO. Cardiovascular Complications After Renal Transplantation and Their Prevention. *Transplantation*. 2006 Sep 15 ;82(5):603–11.

84. Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S, et al. Use of Cardioprotective Medications in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009 Aug;9(8):1811–5.
85. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2000 Apr;11(4):753–9.
86. de Vries APJ, Bakker SJL, van Son WJ, van der Heide JJH, Ploeg RJ, The HT, et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Impaired Long-term Renal Allograft Function; Not All Component criteria Contribute Equally. *Am J Transplant*. 2004 Oct;4(10):1675–83.
87. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisæter A V., et al. Fasting Plasma Glucose and Glycosylated Hemoglobin in the Screening for Diabetes Mellitus After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2009 Aug 15;88(3):429–34.
88. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003 Feb;3(2):178–85.
89. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int*. 2001 Feb;59(2):732–7.
90. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Piñ C, Palomar R, et al. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation: Risk Factors. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:291–5.
91. Rodrigo E, Pinera C, Cos MA, Sanchez B, Ruiz JC, Fernandez-Fresnedo G, et al. Evolution of tacrolimus blood levels and concentration-dose ratios in patients who develop new onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2005 Oct;18(10):1152–7.
92. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrøm J, Leivestad T, Egeland T, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* [Internet]. 1997 Oct 15;64(7):979–83.
93. Einollahi B, Motalebi M, Salesi M, Ebrahimi M, Taghipour M. The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney

- transplantation: a review on current findings. *J Nephropathol.* 2014 Oct;3(4):139–48.
94. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int.* 2002 Oct;62(4):1440–6.
  95. Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, Kudva Y, Shah P, Torres VE. Cardiovascular Consequences of New-Onset Hyperglycemia After Kidney Transplantation. *Transplant J.* 2012 Aug 27];94(4):377–82.
  96. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev.* 2016;37(1):37–61.
  97. Pascual J, van Hooff JP, Salmela K, Lang P, Rigotti P, Budde K. Three-Year Observational Follow-up of a Multicenter, Randomized Trial on Tacrolimus-Based Therapy with Withdrawal of Steroids or Mycophenolate Mofetil after Renal Transplant. *Transplantation.* 2006 Jul 15;82(1):55–61.
  98. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D, Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation. Updated Metaanalysis of Steroid Withdrawal in Renal Transplant Patients on Calcineurin Inhibitor and Mycophenolate Mofetil. *Transplant Proc.* 2005 Nov;37(9):3746–8.
  99. Opelz G, Dohler B, Laux G, Collaborative Transplant Study. Long-Term Prospective Study of Steroid Withdrawal in Kidney and Heart Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2005 Apr;5(4):720–8.
  100. Vanrenterghem YFC, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, et al. Risk Factors for Cardiovascular Events After Successful Renal Transplantation. *Transplantation.* 2008;27(58):209–16.
  101. Kurtz A, Della Bruna R, Kühn K. Cyclosporine A enhances renin secretion and production in isolated juxtaglomerular cells. *Kidney Int.* 1988 May;33(5):947–53.
  102. Pippias M, Stel VS, Abad Diez JM, Afentakis N, Herrero-Calvo JA, Arias M, et al. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2012 ERA-EDTA Registry Annual Report. *Clin Kidney J.* 2015 Jun;8(3):248–61.
  103. Wolfe RA, Roys EC, Merion RM. Trends in Organ Donation and Transplantation

- in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*. 2010 Apr;10(4p2):961–72.
104. Zingone F, Bilancio G, Celano M, Palladino G, Cirillo M, Cozza V. Early Prediction of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2017;49(9):2092–8.
105. Jardine AG, Fellström B, Logan JO, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, et al. Cardiovascular Risk and Renal Transplantation: Post Hoc Analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis*. 2005 Sep 1;46(3):529–36.
106. Eurotransplant. Eurotransplant - Statistics [Internet]. 2019. Available from: [http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=donors&search\\_region=All+ET&search\\_period=by+year](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=donors&search_region=All+ET&search_period=by+year)
107. Nicola Siegmund-Schultze. Mit einem speziellen Organspende-Programm werden ältere Patienten zeitnah mit Nieren versorgt [Internet]. 2004 [cited 2020 Feb 29]. Available from: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Mit-einem-spezialen-Organspende-Programm-werden-aeltere-Patienten-zeitnah-mit-Nieren-versorgt-325658.html>
108. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073–81.
109. Amin AP, Whaley-Connell AT, Li S, Chen S-C, McCullough PA, Kosiborod MN, et al. The Synergistic Relationship Between Estimated GFR and Microalbuminuria in Predicting Long-term Progression to ESRD or Death in Patients With Diabetes: Results From the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2013 Apr;61(4):S12–23.
110. 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*. 2018;



111. Joki N, Hase H, Tanaka Y, Takahashi Y, Saijyo T, Ishikawa H, et al. Relationship between serum albumin level before initiating haemodialysis and angiographic severity of coronary atherosclerosis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jun 1;21(6):1633–9.
112. Yelken BM, Gorgulu N, Caliskan Y, Yazici H, Turkmen A, Yildiz A, et al. Comparison of nutritional status in hemodialysis patients with and without failed renal allografts. *Clin Transplant*. 2010 Jul 1;24(4):481–7.
113. Hwang JH, Ryu J, An JN, Kim CT, Kim H, Yang J, et al. Pretransplant malnutrition, inflammation, and atherosclerosis affect cardiovascular outcomes after kidney transplantation. *Dialysis and Transplantation*. *BMC Nephrol*. 2015;16(1).
114. Molnar MZ, Keszei A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, et al. Evaluation of the Malnutrition-Inflammation Score in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(1):102–11.
115. Yang SW, Choi JY, Kwon OJ. The impact of pretransplantation serum albumin levels on long-term renal graft outcomes. *Transplant Proc*. 2013;45(4):1379–82.
116. Molnar MZ, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Streja E, Mehrotra R, Krishnan M, et al. Associations of Pre-Transplant Serum Albumin with Post-Transplant Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transpl*. 2011;11(5):1006–15.
117. Abedini S, Holme I, März W, Weihrauch G, Fellström B, Jardine A, et al. Inflammation in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jul;4(7):1246–54.
118. Krüger B, Walberer A, Debler J, Böger CA, Farkas S, Reinhold SW, et al. Is inflammation prior to renal transplantation predictive for cardiovascular and renal outcomes? *Atherosclerosis*. 2010 Jun;210(2):637–42.
119. Varaganam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ, et al. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2004 Mar 1;43(3):502–7.
120. 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 NIH Public Access. *Am J Transplant*. 2012;12(9):2437–45.
121. Meier-Kriesche H-U, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation<sup>1,2</sup>. *Transplantation*. 2003 Apr 27;75(8):1291–5.
  122. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, et al. Predicting Coronary Heart Disease after Kidney Transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant*. 2010 Feb;10(2):338–53.
  123. Keddiss MT, El-Zoghby ZM, El Ters M, Rodrigo E, Pellikka PA, Jaffe AS, et al. Cardiac troponin T before and after kidney transplantation: Determinants and implications for posttransplant survival. *Am J Transplant*. 2013;13(2):406–14.
  124. Hickson LTJ, El-Zoghby ZM, Lorenz EC, Stegall MD, Jaffe AS, Cosio FG. Patient survival after kidney transplantation: Relationship to pretransplant cardiac troponin T levels. *Am J Transplant*. 2009;9(6):1354–61.
  125. deFilippi CR, Thorn EM, Aggarwal M, Joy A, Christenson RH, Duh S-H, et al. Frequency and cause of cardiac troponin T elevation in chronic hemodialysis patients from study of cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol*. 2007 Sep 1;100(5):885–9.
  126. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 4;48(1):1–11.
  127. Michos ED, Wilson LM, Yeh H-C, Berger Z, Suarez-Cuervo C, Stacy SR, et al. Prognostic Value of Cardiac Troponin in Patients With Chronic Kidney Disease Without Suspected Acute Coronary Syndrome. *Ann Intern Med*. 2014 Oct 7;161(7):491.
  128. Roodnat JJ, Van Gurp EAFJ, Mulder PGH, Van Gelder T, De Rijke YB, De Herder WW, et al. High pretransplant parathyroid hormone levels increase the risk for graft failure after renal transplantation. *Transplantation*. 2006;82(3):362–7.

129. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug 1;15(8):2208–18.
130. Isaksson E, Almquist M, Seeberger A, Sterner · Gunnar. Is low pre-transplant parathyroid hormone a risk marker for cardiovascular disease in long-term follow-up of renal transplant recipients *Clin Exp Nephrol*. 2017;22:1188–97.
131. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, Pilz S, März W, Abedini S, et al. Increased Risk of All-Cause Mortality and Renal Graft Loss in Stable Renal Transplant Recipients With Hyperparathyroidism. *Transplantation*. 2015 Feb;99(2):351–9.
132. Marcén R, Jimenez S, Fernández A, Galeano C, Villafruela JJ, Burgos FJ, et al. The effects of mineral metabolism markers on renal transplant outcomes. In: *Transplantation Proceedings*. 2012.
133. Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, Hartmann A, Gøransson LG. Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant*. 2014 Apr 1;28(4):479–86.
134. Jean G, Lataillade D, Genet L, Legrand E, Kuentz F, Moreau-Gaudry X, et al. Association between Very Low PTH Levels and Poor Survival Rates in Haemodialysis Patients: Results from the French ARNOS Cohort. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(2):c211–6.
135. Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis*. 2001 Dec 1;38(6):1351–7.
136. Opinion M. „R.E.N.Transplant 07“– Highlights Consens „Vorbereitungsuntersuchungen zur Nierentransplantation“. *Nephro Scr*. 2007;(3).
137. Custodio MR, Koike MK, Neves KR, dos Reis LM, Gracioli FG, Neves CL, et al. Parathyroid hormone and phosphorus overload in uremia: impact on cardiovascular system. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr 1;27(4):1437–45.
138. Sampaio MS, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mehrotra R, Mucsi I, Sim JJ, et al.

- Association of pretransplant serum phosphorus with posttransplant outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Nov;6(11):2712–21.
139. Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, Hartmann A, Gøransson LG. Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant*. 2014 Apr;28(4):479–86.
140. Connolly GM, Cunningham R, Mcnamee PT, Young IS, Maxwell AP. Troponin T is an independent predictor of mortality in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transpl*. 2008;23:1019–25.
141. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L, et al. Kidney Function and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Kidney Transplant Recipients: The FAVORIT Trial. *Am J Transplant*. 2012 Sep;12(9):2437–45.
142. De Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, Shibagaki Y, Keith DS, Mori M, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: Role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int*. 2006;70(4):757–64.
143. Kleinstauber A, Halleck F, Khadzhyrov D, Staeck A, Lehner L, Duerr M, et al. Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2018;
144. Forsythe JL. Graft function and other risk factors as predictors of cardiovascular disease outcome. *Transplantation*. 2001 Sep 27;72(6 Suppl):S16-9.
145. Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transpl*. 2015;5(4):183–95.
146. Vanrenterghem YFC, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, et al. Risk Factors for Cardiovascular Events After Successful Renal Transplantation. *Transplantation*. 2008 Jan 27;85(2):209–16.
147. Van Ree RM, Oterdoom LH, De Vries APJ, Gansevoort RT, Homan Van Der Heide JJ, Van Son WJ, et al. Elevated levels of C-reactive protein independently predict accelerated deterioration of graft function in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jan, 22 (1): 246-53.
148. Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, Scholey JW, Newton GE. Troponin I and

- T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Can J Cardiol.* 2004 Oct;20(12):1212–8.
149. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Mar;12(3):589–97.
150. Johal S, Jackson-Spence F, Gillott H, Tahir S, Mytton J, Evison F, et al. Pre-existing diabetes is a risk factor for increased rates of cellular rejection after kidney transplantation: an observational cohort study. *Diabet Med.* 2017 Aug;34(8):1067–73.
151. Brar A, Jindal RM, Elster EA, Tedla F, John D, Sumrani N, et al. Effect of peripheral vascular disease on kidney allograft outcomes: a study of U.S. Renal data system. *Transplantation.* 2013 Mar 27;95(6):810–5.
152. Aitken E, Ramjug S, Buist L, Kingsmore D. The Prognostic Significance of Iliac Vessel Calcification in Renal Transplantation. *Transplant Proc.* 2012 Dec 1;44(10):2925–31.
153. Joachim E, Gardezi AI, Chan MR, Shin JI, Astor BC, Waheed S. Association of pre-transplant dialysis modality and post-transplant outcomes: A meta-analysis. *Perit Dial Int.* 2017;37(3):259–65.
154. Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Bunnapradist S, Lukowsky LR, Krishnan M, et al. Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Feb;7(2):332–41.