

Aus der Medizinischen Klinik für Nephrologie und
Internistische Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vorhersagewert kardialer Evaluationsuntersuchungen für kar-
diovaskuläre Ereignisse bei Patienten auf der Warteliste zur
Nierentransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julian König

aus Hannover

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abstrakt.....	VIII
Abstract.....	X
1 Einleitung	1
1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation	1
1.1.1 Kardiovaskuläres Risiko vor und nach Nierentransplantation.....	1
1.1.2 Epidemiologie und Klinik der koronaren Herzerkrankung (KHK)	2
1.1.3 Pathophysiologische Aspekte der KHK.....	3
1.1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	4
1.2 Evaluation zur Nierentransplantation in Deutschland.....	6
1.2.1 Nierentransplantation in Deutschland	6
1.2.2 Evaluationsuntersuchungen zur Aufnahme von Patienten auf die Warteliste zur Nierentransplantation.....	8
1.3 Kardiale Screeningmethoden	9
1.3.1 12-Kanal-Belastungs-EKG mittels Fahrradergometrie.....	9
1.3.2 Stressechokardiografie.....	10
1.3.3 Myokardszintigrafie	10
1.3.4 Koronare Computertomografie-Angiografie.....	11
1.3.5 Koronarangiografie	11
1.3.6 Internationale Leitlinien und ihre Anwendung	13
2 Fragestellung	15
3 Material und Methoden	16
3.1 Studiendesign	16
3.2 Studienpopulation.....	16
3.3 Klinische Daten.....	17
3.4 Kardiale Evaluation	17
3.4.1 Transthorakale Echokardiografie	18
3.4.2 Kardiale Stressuntersuchungen	18

3.4.2.1 12-Kanal-EKG-Fahrradergometrie	18
3.4.2.2 Stressechokardiografie	19
3.4.2.3 Koronarangiografie	19
3.4.2.4 Risikogruppen-Stratifizierung	20
3.5 Endpunkte	21
3.6 Langfristige Verlaufsuntersuchungen	21
3.7 Statistische Methoden	22
4 Ergebnisse	24
4.1 Patientencharakteristika	24
4.2 Kardiale Evaluationsuntersuchungen vor der Aufnahme auf die Warteliste	26
4.2.1 Transthorakale Echokardiografie	26
4.2.2 Nicht-invasive kardiale Stressuntersuchungen	26
4.2.3 Koronarangiografie	27
4.3 Charakterisierung der Hochrisiko- versus Niedrigrisiko-Gruppen.....	27
4.4 Mortalität und Todesursachen nach Listung zur Transplantation	31
4.5 Kardiovaskuläre Ereignisse nach Listung zur Transplantation	32
4.6 Nicht-invasive Stressuntersuchung, Risikostratifizierung (RS) und Koronarangiografie als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse.....	36
4.7 Nicht-invasive Stressuntersuchungen und Risikostratifizierung (RS) als Prädiktoren einer Koronarstenose	39
4.8 Prädiktiver Wert klinischer Parameter für kardiovaskuläre Ereignisse nach Transplantationslistung mittels univariater und multivariater Cox Regressionsanalyse.....	41
4.8.1 Hochrisiko-Status	43
4.8.2 Diabetes mellitus	44
4.8.3 KHK in Eigenanamnese vor Aufnahme auf die Warteliste	45
4.8.4 Apoplex in Eigenanamnese vor Aufnahme auf die Warteliste	46
4.8.5 PAVK in Eigenanamnese vor Aufnahme auf die Warteliste	47

4.8.6 Rauchen	48
4.8.7 Nicht-invasiver Stresstest bei Evaluation.....	49
4.8.8 Koronarangiografie bei Evaluation.....	50
4.8.9 Koronarangiografische Intervention versus konservative Therapie	51
4.9 Charakteristika hochgradiger Koronarstenosen und koronarangiografischer Revaskularisationen als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse nach Intervention	53
4.9.1 Charakteristika hochgradiger Koronarstenosen.....	53
4.9.2 Charakteristika der koronarangiografischen Interventionen.....	54
5 Diskussion	56
5.1 Einleitung.....	56
5.2 Patientenkollektiv	58
5.3 Kardiovaskuläre Evaluationsuntersuchungen	58
5.4 Klinische Risikostratifizierung	61
5.5 Klinische Parameter	61
5.6 Nicht-invasive kardiologische Evaluationsuntersuchungen.....	62
5.6.1 12-Kanal-Belastungs-EKG mittels Fahrradergometrie.....	62
5.6.2 Stressechokardiografie.....	63
5.6.3 Koronarangiografie	65
5.7 Mortalität.....	66
5.8 Ansätze für eine Optimierung der kardialen Evaluation und Ausblick.....	69
6 Literaturverzeichnis.....	71
7 Eidesstattliche Versicherung.....	82
8 Lebenslauf	83
9 Publikationsliste.....	86
10 Danksagung	87

Abkürzungsverzeichnis

AB0	AB0 Blutgruppensystem
ACC	American College of Cardiology
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AHA	American Heart Association
AST	American Society of Transplantation
Benelux	BelgienNiederlandeLuxemburg
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare Metal Stent
bzw.	beziehungsweise
CA	Coronary Angiography, Koronarangiografie
CCTA	Coronary Computed Tomography Angiography, koronare Computertomografie-Angiografie
CI	Confidence interval/ Konfidenzintervall
CTO	Chronisch totale Okklusion
CV	cardiovascular, kardiovaskulär
DES	Drug eluting stent
DM	Diabetes mellitus
DSE	Dobutamin-Stressechokardiografie
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EDV	end-diastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPV	Events per independent variable/ Ereignisse pro unabhängige Variable
ESP	Eurotransplant Senior Programme
ESV	end-systolisches Volumen
ET	Eurotransplant
et al.	„und andere“
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System

GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HDL	High-Density-Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HK	Herzkatheter
HLA-System	Humanes Leukozytenantigen-System
HU	High-Urgency
IVSDD	Interventrikuläres Septum, diastolischer Diameter
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfunktion
LVM	linksventrikuläre Masse
LVPWDD	linksventrikuläre Hinterwanddicke
MACE	Major Cardiac Event
MET	Metabolisches Äquivalent, metabolic equivalent of task
Min.	Minute
ml.	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MONICA-Studie	MONItoring CARDiovascular disease-Studie
n	Anzahl
PASW	Predictive Analysis SoftWare
PCI	Percutaneous Coronary Intervention, Perkutane Koronarinterven- tion
PD	Peritonealdialyse
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
QuaSI-Niere	Qualitätssicherung-Niere
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RS	Risikostratifizierung
RR	Blutdruck, gemessen mittels Sphygmomanometer nach Riva-Rocci

s.	siehe
SD	Standardabweichung
TIMI	Thrombolysis in myocardial Infarction
TPG	Transplantationsgesetz
Tx.	Transplantation
u. a.	unter anderem
U.S.A.	United States of America
USRDS	United States Renal Data System
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel
ZF	Zielfrequenz
Z.n.	Zustand nach

Abstrakt

Einleitung. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die primäre Todesursache bei Nierentransplantationskandidaten sowie nach erfolgreicher Nierentransplantation. In dieser Arbeit wurde das kardiale Evaluationsprozedere des Nierentransplantationszentrums der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität nach Aufnahme auf die Warteliste untersucht.

Methoden. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die für die Nierentransplantations-Warteliste zwischen Januar 2003 und Dezember 2006 evaluiert wurden und kardiale Screeninguntersuchungen im Virchow-Klinikum durchführen ließen. Retrospektiv wurden epidemiologische, medizinische Parameter und Ergebnisse der nicht-invasiven Untersuchungen sowie Koronarangiografien erhoben. Kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität wurden in einer Nachbeobachtungsperiode von $55,3 \pm 19,3$ Monaten nach Aufnahme auf die Warteliste erhoben. Prädiktive Variablen für ein kardiovaskuläres Ereignis wurden mittels univariater und multivariater Cox Regressionsanalyse ermittelt.

Ergebnisse. 196 (73 %) Patienten wurden retrospektiv als Hochrisiko- und 71 (27 %) als Niedrigrisiko-Patienten klassifiziert.

41 Patienten erlitten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis im Nachbeobachtungszeitraum. Bei 18/41 Patienten (33 %) wurde eine kardiale Interventionsmaßnahme durchgeführt. Parameter, die in einer univariaten logistischen Regressionsanalyse ein kardiovaskuläres Ereignis vorhersagten, waren: Diabetes mellitus, Dialysezeit vor Aufnahme auf die Warteliste, Alter, Schlaganfall-, pAVK und KHK in der Eigenanamnese, Raucher, Ischämienachweis in einem nicht-invasiven Stresstest und eine signifikante Koronarstenose in einer Koronarangiografie.

Bei 38 (66,7 %) von 58 durchgeführten Herzkathetern bestand eine signifikante Stenose und bei 18 Patienten wurde eine Revaskularisation durchgeführt, von denen 9 während des Beobachtungszeitraums ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten.

51 Patienten starben während des Nachbeobachtungszeitraumes, wobei 18 (35,2 %) kardiovaskuläre Todesursachen hatten.

6 von 133 Patienten erlitten nach Transplantation ein kardiovaskuläres Ereignis.

Insgesamt wurden 29 Stenosen interventionell mittels PCI und Stentimplantation bei einer Erfolgsrate von 93,2 % behandelt. Diese sank durch 2 kardiale Ereignisse in den ersten 30 Tagen nach Intervention auf 86,2 %.

In Hochrisikopatienten schien jedoch ein adäquat durchgeführtes Screening nicht die Prognose zu verbessern, da 21,7 % der Patienten mit adäquatem Screening kardiale Ereignisse erlitten, gegenüber 15,5 % der Patienten ohne adäquates Screening ($p=0,319$).

Schlussfolgerung. Diese Arbeit bestätigt, dass durch eine klinische Risikostratifizierung effizient eine erste Entscheidung gefällt werden kann, welche Patienten ein höheres kardiales Risiko haben und ein weiterführendes Screening benötigen. Weiterhin wurde bestätigt, dass nicht-invasive Belastungsuntersuchungen eine geringe Sensitivität und Spezifität bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse besitzen. Die Revaskularisationsrate war in dieser Arbeit mit 6,7 % gering, was mit Zahlen aus der Literatur von 2,9 % - 9,5 % übereinstimmt. Es bleibt zu zeigen, welche Koronarintervention bei komplexer koronarer Herzkrankheit für Nierentransplantationskandidaten die besseren Resultate zeigt. Prospektive randomisierte Studien sind nötig, um das effektivste kardiovaskuläre Evaluationsprozedere zu finden.

Abstract

Background. Cardiovascular disease is the primary cause of death in renal transplant candidates before and after successful kidney transplantation. In this study the cardiac evaluation procedure of the Kidney Transplant Center of the Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum was investigated in relation to cardiovascular events and mortality after wait-listing.

Methods. All waiting-list patients who underwent cardiac evaluation testing directly at Virchow-Klinikum between 2003 and 2006 were included. Medical data, cardiovascular screening tests including angiographic and procedural characteristics of PCI were reviewed. All-cause mortality and major adverse cardiovascular events (MACE) after wait-listing were assessed during an average follow-up of 55.3 months after wait-listing. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed to identify predictors of MACE.

Results. 196 (73 %) patients were retrospectively classified as high risk and 71 (27 %) as low risk patients. 41 patients experienced at least one cardiovascular event in follow-up period. Predictors of cardiovascular events in a univariate logistic regression analysis were: Diabetes mellitus, time on dialysis, age, history of CAD, CVD and PVD, smoking, positive non-invasive stress test and significant coronary stenosis in coronary angiography.

18 of 58 patients with coronary angiography had a revascularization procedure. Nine of these 18 patients suffered a cardiovascular event during the observational period.

Altogether 29 lesions were treated by PCI and stent implantation, with a success rate of 93.1 %. Lowered to 86.2 % by 2 MACE 30 days after procedure.

51 patients died during the follow-up period, of these 18 (35.2 %) with cardiovascular causes.

6 of 133 transplanted patients suffered a cardiovascular event after transplantation.

In high risk patients screening was not associated with an improved outcome as 21.7 % of patients with properly performed screening had cardiovascular events versus 15.5 % of the patients without properly performed screening ($p= 0.319$).

Conclusion. This work confirms that a simple clinical risk stratification can efficiently evaluate the need of further investigations for patients waiting for a kidney transplanta-

tion. Furthermore, it was confirmed that non-invasive stress tests have a low sensitivity and specificity in relation to cardiovascular events. The revascularization rate in this study was low at 6.7 %, which is consistent with the literature with revascularization rates from 2.9 % - 9.5%. It remains to be shown which revascularization strategy in kidney transplant candidates with complex coronary artery disease has the best outcome. Prospective randomized studies are needed to define the most effective cardiovascular evaluation procedure.

1 Einleitung

1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation

1.1.1 Kardiovaskuläres Risiko vor und nach Nierentransplantation

Die Nierentransplantation hat sich in den letzten Jahrzehnten neben der Peritoneal- und Hämodialysebehandlung als Routineverfahren in der Nierenersatztherapie etabliert. Große retrospektive Analysen haben gezeigt, dass die Nierentransplantation neben einer Verbesserung der Lebensqualität auch zu einem längeren Überleben im Vergleich zur Fortführung der Dialyse zu führen scheint, wobei auch Patienten höheren Alters sowie mit bereits bestehender signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung untersucht wurden [1-4]. Wolfe et al. [1] fanden erstmals, dass die Langzeit-Mortalitätsraten von Nierentransplantierten um 50 - 80 % niedriger sind als bei Patienten, die auf der Warteliste verbleiben. Aufgrund eines persistierenden Mangels an Spenderorganen kann in Deutschland in den meisten Fällen eine Nierentransplantation jedoch erst nach mehreren Jahren dialysepflichtiger Niereninsuffizienz realisiert werden. Bei der Aufnahme von Patienten auf die Warteliste zur Nierentransplantation stellt sich somit die Herausforderung, das Risiko für Morbidität, Mortalität und Transplantatverlust für die betreffenden Patienten längerfristig abzuschätzen.

Da kardiovaskulär bedingte Erkrankungen die Haupttodesursache von Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz vor und nach einer Nierentransplantation sind, steht die kardiovaskuläre Evaluation für die Abschätzung der Mortalität im Vordergrund [5-6]. Bereits mit den frühen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz steigen sowohl Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen als auch allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität an, so dass letztere bei dialysepflichtigen Patienten 10-fach erhöht ist im Vergleich zur Normalbevölkerung [7-8]. Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko resultiert hierbei sowohl aus der erhöhten Prävalenz traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren als auch aus mit chronischer Niereninsuffizienz assoziierten nicht-traditionellen Risikofaktoren [8].

Nach Nierentransplantation stellt die bei eingeschränkter Organqualität auch deutlich eingeschränkte Nierenfunktion häufig ein persistierendes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse dar, die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie tragen ferner zum kardiovaskulären Risiko bei [9].

In aktuellen US-amerikanischen Mortalitätsstatistiken von Patienten mit funktionierendem Nierentransplantat liegen die Todesursachen für kardiovaskuläre Erkrankungen bei 30 %, gefolgt von Infektionen mit 21 % und Malignomen mit 9 % [6]. Bei dialysepflichtigen Patienten sind erstere mit 42 % ebenso die Haupttodesursache [6]. Für Deutschland ergeben sich aus dem letzten QuaSi-Niere Bericht aus 2006/2007 ca. 50 % kardiovaskuläre Todesfälle bei Dialysepatienten [10]. Aufgrund dieser Zahlen wurde in den Leitlinien der Erfassung und frühzeitigen Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen ein wichtiger Platz in der Evaluation der Nierentransplantationspatienten für die Wartelisten eingeräumt [11-18].

1.1.2 Epidemiologie und Klinik der koronaren Herzerkrankung (KHK)

Die koronare Herzkrankheit ist weltweit eine der führenden Todesursachen mit zuletzt 12,7 % globalem Anteil bei deutlichen regionalen Unterschieden [19]. Aufgrund verbesserter Therapieoptionen sowie Änderungen in den Lebensgewohnheiten ist in den Industrienationen ein deutlicher Rückgang der KHK-Mortalität zu verzeichnen. Seit den 1980er Jahren hat sich die KHK-Sterblichkeit beispielsweise in den Vereinigten Staaten von Amerika halbiert [20]. Die höchsten Mortalitätsraten findet man heutzutage in Osteuropa sowie Zentralasien [13]. Für Deutschland ergeben sich 2011 Zahlen von 14,4 % Toten mit Ursache KHK (chronisch ischämische Herzerkrankung mit 8,3 % sowie akuter Myokardinfarkt mit 6,1 %) [21]. Trotz rückläufiger Trends sind 2011 Herz-/Kreislaufkrankungen zusammengenommen weiterhin die häufigste Todesursache in Deutschland, wobei chronisch ischämische Herzerkrankungen und akuter Myokardinfarkt in der Statistik führend sind [21].

Im Vergleich zur Normalpopulation zeigten koronarangiografische Studien, dass die koronare Herzerkrankung (KHK) eine häufige Komorbidität bei fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz darstellt und bei der Transplantationsevaluation bei 42 % bis 81 % der Patienten bereits eine signifikante Koronarstenose besteht [22]. Neben der

häufigeren Prävalenz bestehen bei chronisch Nierenkranken auch klinische Besonderheiten der KHK.

Beispielsweise steigt mit zunehmendem Grad der Niereninsuffizienz der Anteil an Patienten mit schmerzlosen Myokardischämien auf bis zu 50% [23-26]. Als Ursache hierfür werden Störungen der Innervation durch die linksventrikuläre Hypertrophie, vermehrte Mikroinflammation und die hohe Inzidenz von Diabetes mellitus-assoziiierter autonomer Dysfunktion bei chronisch Nierenkranken diskutiert [24, 26]. In einer Studie von Shroff et al. zeigte sich, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz auch bei Hospitalisierung aufgrund eines akuten Myokardinfarktes seltener über Brustschmerzen klagten als nicht chronisch nierenkranke Patienten (40,4 % bzw. 41,1% versus 61,6 % nicht chronisch Nierenkranke) [27].

1.1.3 Pathophysiologische Aspekte der KHK

Die Arteriosklerose wird im Allgemeinen als eine langsam progrediente chronisch degenerative Erkrankung mit herdförmigen Ablagerungen von Bindegewebe, Lipiden, Proteoglykanen, Kollagen und Kalk vornehmlich im Intimabereich, assoziiert mit Mediaveränderungen, verstanden. Dadurch kommt es zu einer Verhärtung und Verdickung der Gefäßwände mit Elastizitätsverlust und Einengung [28-29]. Die Pathophysiologie der Arteriosklerose bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist noch unzureichend untersucht, scheint sich aber deutlich von der Normalpopulation zu unterscheiden [30].

Bei niereninsuffizienten Patienten steht neben der klassischen „Atherosklerose“ mit Bildung eines Atheroms vor allem eine starke Verkalkung mit Verbreiterung des Intima-Media-Bereiches im Vordergrund, wie klinische und autopsische Studien zeigten [31-32]. Während die Intimaverkalkung zu Stenosierungen führt, verursacht die Mediaverkalkung eine vermehrte Steifigkeit der Gefäße, welche wiederum Veränderungen wie Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie und eine veränderte Koronarperfusion bedingt [30]. Für die vaskuläre Verkalkung wird eine multifaktorielle Genese angenommen [33]. Vor allem die Störungen im Kalzium-/Phosphat-Stoffwechsel chronisch Nierenkranker mit Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus und damit verbundener Präzipitation von Kalk in Gefäßwänden bei Überschreitung eines gewissen Löslichkeitsproduktes werden intensiv untersucht [34-35]. Die glatten Muskelzellen der Ge-

fäße bilden in diesem Zusammenhang osteoblastenartige Zellen, die eine direkte Kalzifizierung bedingen [35]. Ein weiterer Faktor, der die Arteriosklerose begünstigt, ist die vermehrte Entzündungskonstellation chronisch nierenkranker Patienten [36-37]. Diese wird weiter verstärkt durch erhöhten oxidativen Stress bei Urämie [38]. Viel diskutiert werden als ungünstige Faktoren auch endotheliale Dysfunktion, Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Systems in der chronischen Niereninsuffizienz [25]. Gut etablierte Marker erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Nierenkranken sind die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als Maß der Nierenfunktion und die Albuminurie. Weniger gut untersucht sind Faktoren wie Hyperurikämie und Hyperhomozysteinämie [39]. Entsprechend der multifaktoriellen Genese der Arteriosklerose lassen sich sowohl vasculäre Kalzifikationen als auch arteriosklerotische Plaques bei urämischen Patienten häufig nebeneinander nachweisen [40].

1.1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Klassische Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung, die für die Normalbevölkerung gelten, wurden in großen epidemiologischen Studien wie der Framingham-Herz-Studie [41-42] oder der MONICA-Studie [43] ermittelt. Die beeinflussbaren klassischen Risikofaktoren werden unterteilt in Risikofaktoren 1. Ordnung und Risikofaktoren 2. Ordnung.

Als Risikofaktoren 1. Ordnung gelten:

- Dyslipidämie (Erhöhtes Gesamt- und LDL-Cholesterin, erniedrigtes HDL-Cholesterin)
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Nikotinabusus

Risikofaktoren 2. Ordnung:

- Adipositas
- Körperliche Inaktivität

- Psychosoziale Faktoren

In der Leitlinie „Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) wird eine Risikostratifizierung zur Einschätzung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos anhand der Risikofaktoren empfohlen. Zur Risikoabschätzung werden Risiko-Algorithmen wie der ESC-Score (European Society of Cardiology- Systematic CoronaryRisk Evaluation), PROCAM-Score (PROspective Cardiovascular Münster) oder, basierend auf beiden o.g. Algorithmen der CARRISMA- (CARdiovascular RISk MANagement)-Algorithmus, verwendet [44]. Die Algorithmen unterscheiden sich jeweils in der Wertigkeit der Risikofaktoren.

Weitere nicht beeinflussbare prädisponierende Risikofaktoren sind:

- Männliches Geschlecht
- Positive Familienanamnese (Verwandte 1. Grades mit KHK)

Diese traditionellen Risikofaktoren finden sich statistisch vermehrt bei Nierentransplantationskandidaten, v. a. durch den hohen Anteil von Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus [45-46]. Einige traditionelle Risikofaktoren wie erhöhtes Gesamtcholesterin und erhöhter systolischer Bluthochdruck scheinen bei Dialysepatienten eine geringere Rolle als in der Normalbevölkerung zu spielen [36,38,39].

Die hohe Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Nierentransplantationskandidaten erklärt sich jedoch nicht allein mit vermehrtem Vorkommen traditioneller Risikofaktoren [47], was die unter 1.1.3 besprochenen pathophysiologischen Besonderheiten veranschaulichen. Da die Gefäßveränderungen bei niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung mit ansonsten ähnlichem Risikoprofil deutlich früher auftreten, prägte erstmals Lindner vor 38 Jahren den Begriff der „akzelerierten“ Arteriosklerose [48]. Studien haben gut belegt, dass das kardiovaskuläre Risiko bereits ab einer eingeschränkten GFR unter 60-70 ml/min überproportional ansteigt [49].

Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko von Nierentransplantationskandidaten besteht nach der Transplantation zunächst fort und ist direkt nach der Transplantation sogar höher als bei Dialysepatienten, die auf der Warteliste verbleiben [5]. Gegen Ende des ersten Jahres nach der Transplantation entwickelt sich ein Überlebensvorteil für Trans-

plantierte gegenüber Patienten, die auf der Warteliste verbleiben [1, 50-51]. Ursächlich für das verbleibende kardiovaskuläre Risiko nach Transplantation ist einerseits eine Persistenz der vorbestehenden Veränderungen, andererseits auch eine häufig eingeschränkte Transplantatfunktion. Zudem trägt die immunsuppressive Therapie dazu bei, dass Bluthochdruck, Hyperurikämie, Dyslipidämie oder Diabetes mellitus sich verschlechtern oder neu entstehen können [52-53].

1.2 Evaluation zur Nierentransplantation in Deutschland

1.2.1 Nierentransplantation in Deutschland

Nachdem die weltweit erste erfolgreiche Nierentransplantation 1954 in Boston durch Joseph Murray als Lebendspende zwischen Zwillingenbrüdern erfolgte, wurde in Deutschland die erste Nierentransplantation 1963 durch Brosig und Nagel vorgenommen [54]. Seitdem wurden in Deutschland bis zum Jahr 2011 71113 Nierentransplantationen durchgeführt [55]. Im Jahr 2011 konnten in Deutschland 2850 Nieren (gegenüber 2937 im Jahr 2010) transplantiert werden, davon 795 nach Lebendspende. Betrachtet man die Entwicklung der letzten zehn Jahre in Deutschland, steigt insgesamt die Anzahl der Nierentransplantationen kontinuierlich leicht an (2002: 2326 Nierentransplantationen). Gleichzeitig übersteigt jedes Jahr die Anzahl an Neuanmeldungen für eine Nierentransplantation das vorhandene Organangebot. 2011 wurden in Deutschland 3795 Menschen für eine Nierentransplantation gemeldet, davon waren 3241 Neuanmeldungen und 554 Wiederholungsanmeldungen von Patienten mit nicht funktionierendem Transplantat, die nach kurzer Zeit wieder dialysepflichtig wurden, oder Patienten, die aufgrund eines nicht transplantationsfähigen Zustandes von der „aktiven“ Warteliste abgemeldet werden mussten und bei Verbesserung von dem behandelnden Arzt wieder als „aktive“ Wartelistenkandidaten geführt wurden [55]. Im Jahre 2012 ist die Zahl der Organspenden im Vergleich zum Vorjahr um 12,8 % auf den niedrigsten Wert seit 2002 gesunken (DSO). Diese Zahlen belegen eindrücklich den Spenderorganmangel für Nierentransplantationen in Deutschland.

Koordiniert werden die Organspenden in Deutschland seit Juni 2000 von der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO). Gegründet 1984, handelt es sich bei der DSO um eine gemeinnützige Stiftung bürgerlichen Rechts, deren Aufgabe die Koordinierung im

Rahmen des Organspendeprozesses mit Unterstützung des Krankenhauspersonals im Ablauf der Organspende des Organtransports, Meldung potenzieller Spender sowie Wahrnehmung von Informationsvermittlung rund um das Thema Organspende in Deutschland darstellt [56].

Die 1967 von Jon van Rood gegründete Stiftung Eurotransplant (ET) mit Sitz in Leiden, Niederlande, ist für die Organvermittlung für ca. 125 Millionen Menschen in Deutschland, Österreich, Kroatien, Slowenien und den Benelux- Ländern verantwortlich. Eine große Herausforderung stellt angesichts des Mangels an Spenderorganen die Organisation eines transparenten Organvergabeverfahrens dar, das in Deutschland auf den Richtlinien der Bundesärztekammer basiert.

Im Konsens mit allen partizipierenden Ländern wurden Allokationsregeln für die Organvergabe aufgestellt. 1996 wurde dann das Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) gestartet. Mithilfe des Computerprogrammes X-Comb wird anhand eines Punktealgorithmus eine Verteilungsrangliste unter den als transplantabel eingestuft, blutgruppenkompatiblen potenziellen Empfängern erstellt, um so den passenden Empfänger zu ermitteln [57]. Ziel ist es, über eine zentrale Warteliste die mittlere und maximale Wartezeit zu verkürzen, möglichst immunologisch „passende“ Organe, auch für seltene HLA-Phänotypen, zu vermitteln und so insgesamt die Erfolgsaussichten nach einer Nierentransplantation zu verbessern. Außerdem sollen ungleiche nationale Transplantationsbilanzen vermieden werden [58]. In dem ETKAS Punktesystem werden dabei fünf Faktoren berücksichtigt. Je Land kann das Punktesystem abhängig von der jeweiligen Festlegung variieren. Für deutsche Patienten werden berücksichtigt:

Übereinstimmung in den Gewebegruppen (HLA-Match) zwischen Spender und Empfänger, die Entfernung zwischen Spenderregion und Empfängerzentrum zur Vermeidung überlanger Transportzeiten, Wartezeit auf eine Nierentransplantation, Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, jemals ein gutes HLA-Match zu erreichen, Import-/Export-Bilanz zwischen den beteiligten Nationen.

Zusätzliche Berücksichtigung erfahren Kinder und Patienten mit hoher Dringlichkeit (High-Urgency oder HU) auf eine Nierentransplantation. Diese kann beispielsweise bedingt sein durch einen nicht gewährleistbaren Zugang zu einem Dialyseverfahren oder andere schwerwiegende medizinische Gründe. Für Patienten über 65 Jahren wurde

1999 das Eurotransplant Senior Programm (ESP) implementiert, in dem Nieren regional oder national an Patienten gleicher Altersgruppe vergeben werden.

Weiterhin existiert ein Spezialprogramm für Patienten, die Antikörper gegen ein oder mehrere HLA Merkmale aufweisen (Acceptable Mismatch Program, 1996 implementiert), da es für sie äußerst schwierig ist, ein passendes Organangebot zu erhalten.

- Am Beginn des Weges zur Nierentransplantation steht für die betreffenden Patienten die Registrierung auf einer Warteliste eines Transplantationszentrums, um so bei Eurotransplant gemeldet werden zu können.
- Die rechtliche Grundlage bezüglich der Führung von Wartelisten und Organvermittlung in Deutschland bilden seit 1999 die „Richtlinien zur Organtransplantation Bundesärztekammer gem. § 16 Abs. 1, S. 1, Nrn. 2 und 5 Transplantationsgesetz (TPG)“, mit Neufassungen zuletzt in 2013.
- Voraussetzungen zur Transplantation sind der Wunsch des Patienten hierzu und ein medizinisch und psychosozial zu erwartender Transplantationserfolg, welcher durch umfangreiche Voruntersuchungen eingeschätzt wird. Die Entscheidung über Aufnahme oder Nichtaufnahme trifft das jeweilige Transplantationszentrum dabei autark.

1.2.2 Evaluationsuntersuchungen zur Aufnahme von Patienten auf die Warteliste zur Nierentransplantation

Das Transplantationszentrum erhebt eine ausführliche Anamnese der Patienten und führt eine Reihe von Evaluationsuntersuchungen durch, um den Transplantationserfolg abzuschätzen zu können. Wichtigste Kontraindikationen gegen eine Transplantation sind nicht kurativ behandelte Malignome, manifeste Infektionserkrankungen, schwerwiegende Erkrankungen anderer Organe, mangelhafte Compliance und vorhersehbare schwerwiegende operativ-technische Probleme.

Aufgrund der oben beschriebenen hohen Prävalenz an arteriosklerotisch bedingten Erkrankungen bei Nierentransplantationskandidaten nimmt das kardiovaskuläre Risiko-Screening einen wichtigen Stellenwert in der Vorbereitung zur Nierentransplantation ein [1, 59-60]. Dabei geht es aufgrund der langen Wartezeit auf eine Transplantation um ei-

ne mittelfristige Einschätzung des kardiovaskulären Risikos. Von besonderer Wichtigkeit ist das Erkennen einer rasch progredienten KHK bzw. eines instabilen Koronarsyndroms (Instabile Angina pectoris, schwere Angina pectoris oder kürzlich stattgefundenener Myokardinfarkt), aber auch einer dekompensierten Herzinsuffizienz, signifikanter Arrhythmien und schwerer Herzklappenfehler [18].

1.3 Kardiale Screeningmethoden

Obwohl randomisierte kontrollierte Studien für Nierentransplantationskandidaten weitgehend fehlen, werden als Evaluationsuntersuchungsmethoden zur Detektion einer koronaren Herzerkrankung in den aktuellen Leitlinien nicht-invasive Screening-Untersuchungsmethoden und die Koronarangiografie als invasive Referenzmethode beschrieben [13-18].

Die nicht-invasiven Untersuchungen umfassen dabei Belastungselektrokardiogramme (Belastungs-EKG, Stressechokardiografien), Myokardszintigrafien und koronare Computertomografie-Angiografien (CCTA).

Nachteil ist, dass häufig Sensitivität und Spezifität bei chronisch niereninsuffizienten Patienten gering sind und damit der Wert als geeignetes Screening-Verfahren häufig nicht ausreichend geklärt ist [61].

1.3.1 12-Kanal-Belastungs-EKG mittels Fahrradergometrie

Der Stellenwert insbesondere der Belastungselektrokardiografien für die Evaluation zur Nierentransplantation ist aufgrund der geringen Datenmenge hierzu umstritten. In mehreren Studien zur Nierentransplantationsevaluation wurde jedoch ein vermehrtes Vorkommen von abnormalen Ausgangs-EKGs im Sinne von Blockbildern, Zeichen linksventrikulärer Hypertrophie oder T-Wellen-Veränderungen beschrieben [3, 24, 62-63]. Sharma et al. [24] fanden bei 125 Nierentransplantationskandidaten eine eingeschränkte Sensitivität von 35 % und eine Spezifität von 64 % von Belastungs-EKGs in der Vorhersage einer KHK. Demgegenüber wurden in der Normalbevölkerung in früheren Studien Sensitivitäten um 68 % und Spezifitäten um 77 % gemessen [64-65]. Zusätzliches Problem bei Patienten im terminalen Nierenversagen ist, dass häufig die angestrebte

Herzfrequenz nicht erreicht wird. In der Studie von Sharma et al. waren es 47 %, die diese nicht erreicht haben.

1.3.2 Stressechokardiografie

Stressechokardiografien können wahlweise dynamisch mittels Liegefahrradergometrie oder pharmakologisch beispielsweise unter Einsatz von Dobutamin erfolgen. Die Dobutamin-Stressechokardiografie (DSE) ist eine häufig angewendete und untersuchte Methode bei potenziellen Nierentransplantationskandidaten [23-24, 66-68], deren prognostischer Wert als Detektor für koronare Stenosen bei nierengesunden Patienten nachgewiesen wurde. Dabei besteht eine mittlere Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 81 % [69]. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist die Sensitivität und Spezifität dagegen deutlich variabler mit Werten von 44 % - 95,3 % und 71 % - 94 %. Dennoch zeigen mehrere Studien, dass auffällige Stressuntersuchungen bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit kardialen Ereignissen und Mortalität assoziiert sind [18].

1.3.3 Myokardszintigrafie

Marwick et al. [70] zeigten in einer älteren Studie, dass die Sensitivität einer Dipyridamol-Thallium Szintigrafie bei der Erkennung einer >50 % Stenose bei Nierentransplantationskandidaten bei 37 %, hingegen in einer nierengesunden Kontrollgruppe mit vergleichbarer Verteilung und Schweregrad der Arteriosklerose bei 95 % lag [64]. Die Spezifität lag bei der Dialysegruppe bei 73 %. Bei anderen Studien, die als Kriterium die Erkennung höhergradiger Stenosen > 70 % definierten, bestanden Sensitivitäten von 35 % - 86 % und Spezifitäten von 73 % - 79 % [71]. In einer Übersichtsarbeit von 7 relevanten Studien ermittelten Wang et al. [72] für die Erkennung von Stenosen > 70 % in einer Koronarangiografie einen Mittelwert für die Sensitivität von 67 % und für die Spezifität von 77 % [66]. Dabei schnitt die Myokardszintigrafie etwas schlechter als die Stressechokardiografie ab (76 % Sensitivität und 88 % Spezifität bei neun eingeschlossenen Studien). Diese leichte Überlegenheit der Stressechokardiografie zeigte jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,09$).

1.3.4 Koronare Computertomografie-Angiografie (CCTA)

Die koronare Computertomografie-Angiografie ist ein hochsensitives und insbesondere hochspezifisches Verfahren in der Detektion bzw. Ausschluss einer KHK und kann u. a. helfen, symptomatische Patienten mit einem mittleren bis niedrigen Risiko für eine KHK frühzeitig wieder aus dem Krankenhaus zu entlassen [73-74]. Der Nutzen der CCTA bei terminal niereninsuffizienten Patienten ist aufgrund fehlender Studien unklar. Ursächlich für diesen Mangel an Studien ist einerseits die Invasivität der Prozedur durch Kontrastmittelapplikation, andererseits besteht, wie bereits in Kapitel 1.1 erwähnt, bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich zur Normalbevölkerung eine höhere Rate an koronarer Kalzifizierung [75]. Mit älteren 16-Zeilen-Computertomografen war bei starker Kalzifizierung die Spezifität in Bezug auf eine signifikante Stenose reduziert, wobei dieses Problem bei modernen Computertomografen ab 64-Zeilen nicht mehr zu bestehen scheint [76]. Lediglich eine Studie von Mao et. al untersuchte die CCTA als Mittel zur Risikostratifizierung bei Nierentransplantationskandidaten mittels 64-Zeilen-CT bei 28 Patienten [77]. Dabei wurde die Prozedur von allen Teilnehmern komplikationslos vertragen und es zeigte sich in 25 von 28 Fällen ein gut interpretierbares Ergebnis in Bezug auf den Ausschluss höhergradiger Stenosen (> 50 %).

Aufgrund fehlender größerer Studien wird in der aktuellsten Leitlinie der AHA / ACC [18] der Nutzen der CCTA in der Risikoevaluation vor einer Nierentransplantation als unklar eingestuft.

1.3.5 Koronarangiografie

Die Koronarangiografie ist der Goldstandard in der Erkennung von Koronarstenosen [23]. De Lima et al. haben in einer 2-jährigen prospektiven Studie an 126 Nierentransplantationskandidaten zwei nicht-invasive Untersuchungsmethoden, eine klinische Risikoeinschätzung und Koronarangiografie miteinander verglichen in Hinblick auf die Erkennung von Koronarstenosen < und > 70 %. Dabei erfolgte eine Einteilung der Patienten in mittleres Risiko (≥ 50 Jahre) und hohes Risiko (Diabetes, extrakardiale Arteriosklerose oder symptomatische KHK). Die Prävalenz der KHK in der Kohorte war 42 %. Der klinische Risikoscore sowie die Koronarangiografie konnten dabei die kardiale ereignisfreie Zeit gut einschätzen, die nicht-invasiven Untersuchungen nicht [23]. Trotz

der Tatsache, dass in mehreren Studien bei 42 % - 64 % von Hochrisiko-Patienten eine höhergradige Koronarstenose > 70 % nachgewiesen wurde [23-24, 47, 78] und die nicht-invasiven Tests, wie oben beschrieben, unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Fähigkeit der Erkennung einer Koronarstenose liefern, wird die Koronarangiografie in den meisten Transplantationszentren nicht als Verfahren der 1. Wahl bei asymptomatischen Patienten eingesetzt. Ursachen dafür sind einerseits wiederum der invasive Charakter mit Komplikationsgefahren wie Kontrastmittelnebenwirkungen, Blutungen, arterieller Dissektion, Myokardinfarkt oder Schlaganfall, andererseits ist auch bis dato der Nutzen der Koronarangiografie sowie einer gegebenenfalls durchgeführten Revaskularisation bei asymptomatischen Nierentransplantationskandidaten unklar [18]. Zudem ist die Rate an durchgeführten Interventionen niedrig und liegt laut einiger Studien in der gesamten Population der Nierentransplantationskandidaten, die kardiologisch evaluiert werden, unter 10 % [3, 61-62]. Sharma et al. [24] fanden nur 12 % Interventionen bei 125 koronarangiografierten Patienten. Lediglich eine prospektive randomisierte ältere Studie verglich eine medikamentöse Therapie (Kalzium-Kanal-Blocker und Aspirin) mit kardialer Revaskularisation. Manske et al. [79] untersuchten hierbei bereits 1992 26 Transplantationskandidaten mit Diabetes, die eine Koronarstenose ≥ 75 % hatten [68]. Dabei zeigte sich ein Vorteil der Revaskularisation gegenüber der medikamentösen Therapie. Die Aussagekraft ist jedoch aufgrund der kleinen Gruppengrößen von jeweils 13 Patienten und der veralteten medikamentösen und Revaskularisationstherapien eingeschränkt. In größeren randomisierten Studien außerhalb der Nierentransplantationspopulation bei Patienten vor elektiven vaskulären Operationen konnte hingegen kein Vorteil der prophylaktischen koronaren Revaskularisation bei KHK-Hochrisiko-Patienten in Bezug auf Überleben und kardiale Ereignisse nachgewiesen werden [80-82]. In einer weiteren randomisierten Untersuchung konnte bei 2287 stabilen KHK Patienten ebenso wenig ein Vorteil einer perkutanen Koronarintervention (PCI) gegenüber einer optimalen medikamentösen Therapie nachgewiesen werden [83]. Dies traf ebenso auf eine kleine Untergruppe von 320 chronischen Nierenpatienten zu [84].

1.3.6 Internationale Leitlinien und ihre Anwendung

Aufgrund fehlender randomisierter Studien gibt es international bis dato keinen Konsens über einen einheitlichen Algorithmus zur kardialen Evaluation vor einer Nierentransplantation. Daher unterscheidet sich die kardiale Evaluationspraxis von Zentrum zu Zentrum teilweise erheblich [85-86]. In einer retrospektiven Datenbankanalyse des U.S. Renal Data System (USRDS) zeigten Lentine et al. [61], dass in den USA die durchschnittliche Rate an durchgeführten kardialen Stressuntersuchungen und/oder Koronarangiografien bei Patienten auf der Warteliste, die zwischen 1991 und 2004 nierentransplantiert wurden, bei lediglich 46,3 % lag [57]. Dabei bestand auch eine Heterogenität in der Art und Häufigkeit der kardialen Evaluation, unabhängig von der Risikogruppe [57]. Beispielsweise zeigte sich, dass Schwarze, Frauen oder Patienten bestimmter geografischer Regionen, unabhängig ihrer kardialen Risikogruppe, häufiger ohne jegliche kardiale Voruntersuchung transplantiert wurden [57]. In einer fast 10 Jahre alten Umfrage unter Transplantationszentren in den USA wurde deutlich, dass 18 % der Zentren keine routinemäßige Untersuchung bei asymptomatischen Patienten durchführten, dagegen 8 % alle Transplantationskandidaten koronarangiografiert haben. Insgesamt wurden hauptsächlich Hochrisikopatienten kardial untersucht [87].

Die Heterogenität der kardialen Evaluationspraxis spiegelt sich auch in der Anzahl von mindestens sechs Empfehlungen großer Fachgesellschaften oder Expertengruppen zu diesem Thema [13-18]. Dabei wird deutlich, dass ein Konsens in Bezug auf das diagnostische Vorgehen bei symptomatischen Patienten im Sinne einer Empfehlung zu weiterführenden Untersuchungen besteht. Unterschiede gibt es dagegen vor allem bei den Empfehlungen zum Vorgehen bei asymptomatischen Nierentransplantationskandidaten [18]. Jede der Richtlinien propagiert hierfür unterschiedliche Praktiken, beispielsweise welcher Art eine Routineuntersuchung, bei welchem Patientenkollektiv oder wie häufig im Verlauf eine Reevaluation stattfinden sollte. Friedman et al. [86] zeigten retrospektiv bei 204 Patienten, inwiefern sich die Rate an kardiologischen Stressuntersuchungen ändern würde, abhängig davon, welche Leitlinie verwendet wird [75]. Verglichen wurden dabei die Empfehlungen der American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC) [16], Kidney Disease Outcome Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients (KDOQI) [14], Report of the Lisbon Conference on the Care of the Kidney Transplant Recipients [15] und der Ameri-

can Society of Transplantation (AST) [17]. Als Ergebnis zeigten sich Variabilitätsunterschiede von 20 - 100 % an vor Transplantation durchgeführten kardialen Stressuntersuchungen. Bei Benutzung der einzigen nicht spezifischen Leitlinie der AHA/ACC hätten laut Empfehlung nur 20 % der Patienten eine Stressuntersuchung gebraucht und von zehn revaskularisationsbedürftigen Patienten wären nur vier identifiziert worden. Durch großzügige Indikation zu Stressuntersuchungen hätten die drei spezifischen Nierentransplantationsleitlinien alle Patienten mit einer Ischämie erkannt. Der Autor stellt dabei eine Kosten-/ Nutzen-Frage bei möglicherweise bestehender Übertestung.

Über die Entscheidung, welche asymptomatischen Patienten evaluiert werden sollten, bestehen bei den nierentransplantationsspezifischen Leitlinien Unterschiede, jedoch haben alle gemein, dass die Patienten anhand eines Risikoscores, basierend auf dem Vorhandensein von Risikofaktoren, eingeteilt werden. Die aktuellste Leitlinie der American Heart Association und der American College of Cardiology Foundation sieht dabei nicht-invasive Stressuntersuchungen bei Patienten mit drei oder mehr Risikofaktoren vor. Als Risikofaktoren werden dabei Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, > 1 Jahr Dialyseabhängigkeit, linksventrikuläre Hypertrophie, Alter über 60, Rauchen, Bluthochdruck und Dyslipidämie angegeben [18]. Die American Society of Transplantation definiert Hochrisikopatienten als solche mit diabetischer Nephropathie, ischämischer Herzerkrankung in der Anamnese und/oder dem Vorhandensein von zwei oder mehr traditionellen Risikofaktoren [17].

Die meisten Studien bezüglich der kardialen Evaluationspraktiken sind große Registerstudien aus Nord- und Südamerika [12, 23, 47, 61-62, 88-90]. Nur wenige vergleichbare aktuelle Studien sind aus Europa verfügbar [3, 91-94].

2 Fragestellung

Aufgrund der hohen Morbidität von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und zunehmenden Wartezeiten auf ein Organangebot müssen die Erfolgsaussichten einer Nierentransplantation für Transplantationskandidaten individuell evaluiert werden. Da kardiovaskuläre Komplikationen für 40 % - 55 % der Todesfälle vor und nach Transplantation verantwortlich sind [18], sollte das kardiovaskuläre Risiko zum Zeitpunkt der kardialen Evaluation auf der Warteliste abgeschätzt und gegebenenfalls durch Interventionen optimiert werden.

Die beste Strategie bezüglich der kardialen Evaluation von Nierentransplantationskandidaten ist international umstritten, da randomisierte kontrollierte Studien fehlen. Mehrere internationale Fachgesellschaften haben Leitlinien zur kardialen Evaluation von Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation mit unterschiedlichen Empfehlungen entwickelt. Während die überwiegende Zahl der verfügbaren Analysen von Evaluationspraktiken aus Amerika stammt, existieren nur wenige europäische Studien zu diesem Thema.

Ziele dieser retrospektiven Studie waren daher:

1. Am Beispiel des Transplantationszentrums Charité Campus Virchow-Klinikum Berlin die kardiale Evaluation in der Praxis detailliert zu analysieren, d.h. die Patienten zu identifizieren, die Stressuntersuchungen, Koronarangiografien und Koronarinterventionen im Rahmen der Evaluation erhielten.
2. Den prädiktiven Wert der Evaluationspraktiken für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität nach aktiver Listung zur Nierentransplantation zu erfassen.
3. Ansätze für eine Optimierung der Evaluationspraktiken zu entwickeln.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Erhebung klinischer Daten von 267 Patienten, die zwischen Januar 2003 und Dezember 2006 auf die Nierentransplantationswarteliste der Charité-Universitätsmedizin Campus Virchow-Klinikum aufgenommen wurden. Es wurden erstens Daten zum kardiovaskulären Risikoprofil und zu den durchgeführten Evaluationsuntersuchungen zum Zeitpunkt der initialen Evaluation erhoben. Zweitens erfolgte eine Nachbeobachtung zu Transplantation, kardiovaskulären Ereignissen und zum Überleben bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes.

Die Daten wurden aus den analogen und digitalen Patientenakten sowie der Wartelistendatenbank der Transplantationsambulanz und des Transplantationsbüros der Charité Campus Virchow-Klinikum Berlin erhoben.

3.2 Studienpopulation

Für die Auswahl der Patienten wurden zunächst alle Patienten geprüft, die zur Aufnahme auf die Nierentransplantations-Warteliste in der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum zwischen Januar 2003 und Dezember 2006 vorstellig wurden (n= 574). Haupteinschlusskriterium war eine kardiale Untersuchung durch die Charité während des Evaluationsprozesses für die Warteliste, womit Fehler aufgrund der Untersucherabhängigkeit der Evaluationsuntersuchungen minimiert werden sollten. Ausschlusskriterien waren externe kardiale Evaluation, unvollständige Daten, Evaluation für eine simultane Pankreas-Nierentransplantation oder für andere kombinierte Organtransplantationen. 267 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden am Transplantationszentrum evaluiert, gegebenenfalls transplantiert und nachbetreut.

3.3 Klinische Daten

Folgende demografische und kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden zum Zeitpunkt der initialen kardialen Evaluation erfasst: Alter, Geschlecht, nephrologische Grunderkrankung, Art und Dauer der Dialyse, Body-Mass-Index (BMI), vorherige Nierentransplantation, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Statin-Therapie, Raucherstatus, Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) in der Anamnese.

Bluthochdruck wurde, der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [95] und der American Heart Association (AHA) [96] folgend, definiert als systolischer Blutdruckwert > 140 mmHG und diastolischer Blutdruckwert > 90 mmHG, gemessen nach Riva Rocci (RR). Zusätzlich wurde dokumentiert, ob eine antihypertensive Medikation zum Zeitpunkt der Messung bestand.

Der WHO Definition und Klassifikation für Diabetes mellitus [97] folgend, wurde das Vorhandensein eines Diabetes mellitus anhand der Transplantationsdatenbank und der Krankenakten dokumentiert.

Raucher und Ex-Raucher wurden als eine Variable zusammengefasst und mit Patienten, die niemals geraucht haben, verglichen. Ex-Raucher, die über 15 Jahre rauchfrei waren, wurden als Nie-Raucher klassifiziert [98]. Information über den genauen täglichen Zigarettenkonsum (sogenannte „*pack years*“) bestanden nicht einheitlich und wurden daher statistisch nicht berücksichtigt.

3.4 Kardiale Evaluation

Das kardiale Basisevaluationsprotokoll für erwachsene Nierentransplantationskandidaten beinhaltete ein 12-Kanal-Ruhe-Elektrokardigramm (EKG) und eine Echokardiografie und wurde in der Klinik für Kardiologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, durchgeführt. In Anlehnung an die Leitlinien der Amerikanischen Transplantationsgesellschaft wurde ein hohes kardiales Risiko angenommen im Falle von Diabetes mellitus, bekannter KHK und/oder 2 Risikofaktoren: erhöhtes Alter (>50 Jahre), aktiver Raucher, Hypertonie, pAVK oder ischämischer Hirninfarkt in der Anamnese. Die endgültige Entscheidung über weiterführende kardiologische Untersuchungen

wie Belastungs-EKG, Stressechokardiografie oder Koronarangiografie erfolgte jedoch individualisiert durch den jeweils behandelnden Nephrologen und/oder Kardiologen.

3.4.1 Transthorakale Echokardiografie

Die Durchführung der transthorakalen Echokardiografien erfolgte in der Abteilung Funktionsdiagnostik der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie Charité Campus Virchow-Klinikum. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde anhand der end-systolischen (ESV) und -diastolischen Volumina (EDV) biplan modifiziert nach Simpson berechnet.

Formel: $[(EDV - ESV) / EDV] \times 100 = EF (\%)$.

3.4.2 Kardiale Stressuntersuchungen

Die kardialen Stressuntersuchungen wurden ebenfalls in der Abteilung Funktionsdiagnostik der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie des Virchow-Klinikums Berlin durchgeführt. Es wurde wahlweise ein Belastungs-EKG mittels Fahrradergometrie oder eine dynamische (Fahrradergometrie) oder pharmakologische (Dobutamin-) Stressechokardiografie durchgeführt. Bei unklaren Untersuchungsergebnissen bei dynamischer Untersuchung wurde zusätzlich eine pharmakologische Untersuchung angeschlossen. Die Auswahl der jeweiligen Untersuchung erfolgte im Einzelfall durch die behandelnden Nephrologen und Kardiologen.

3.4.2.1 12-Kanal-EKG-Fahrradergometrie

Fahrradergometrien wurden standardisiert je nach Alter, Größe und Geschlecht entsprechend der Leitlinie zur Ergometrie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie–Herz- und Kreislaufforschung durchgeführt [99]. Die Befundinterpretation erfolgte jeweils durch den zuständigen Kardiologen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Parameter Ischämienachweis [99], erreichte oder nicht erreichte Zielfrequenz erhoben. Die Zielfrequenz wird definiert als die zu erreichende maximale Herzfrequenz (HF) und kann über die Formel 220 minus Alter (Jahre) bei einer Standardabweichung von 10-12 Schlägen pro Minute errechnet werden [99]. Als submaximale HF werden

85 % der maximalen HF definiert. Wenn die submaximale HF nicht erreicht wurde, handelt es sich um einen nicht diagnostisch verwertbaren Belastungstest. In der Studie wurden die Untersuchungen als auswertbar bezeichnet, wenn die errechnete submaximale Zielfrequenz erreicht wurde oder vor Erreichen dieses Zielwertes bereits ein Abbruch aufgrund einer Ischämie erfolgte.

3.4.2.2 Stressechokardiografie

Stressechokardiografien wurden wie die Belastungs-EKGs standardisiert durchgeführt, hierbei den Leitlinien für Echokardiografie [100] folgend. Es wurde entweder eine Dobutamin-Stressechokardiografie oder eine Stressechokardiografie mittels Liegefahrradergometrie durchgeführt. Die Definitionen für Zielfrequenz und submaximale Zielfrequenz sind identisch denen der Belastungsergometrie, die bereits beschrieben wurden. Die Befundauswertung erfolgte durch den zuständigen Kardiologen. Dokumentiert wurde, ob die Zielfrequenz oder die submaximale Zielfrequenz erreicht wurde und ob eine stressinduzierte Myokardischämie nachzuweisen war oder nicht. Die Bedingungen für eine auswertbare Stressechokardiografie sind wiederum das Erreichen der submaximalen Zielfrequenz oder vorzeitiger Abbruch bei Ischämienachweis.

3.4.2.3 Koronarangiografie

Es wurden alle Koronarangiografien, die im Zusammenhang mit der Evaluation für die Nierentransplantations-Warteliste standen und im Herzkatheterlabor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie am Virchow-Klinikum Charité Berlin durchgeführt wurden, analysiert. Zusätzlich wurde im Rahmen der Erfassung der kardiovaskulären Ereignisse nach Transplantationslistung geprüft, ob nach Aufnahme auf die Warteliste weitere Herzkatheteruntersuchungen mit Interventionen wie PCI und Stentimplantationen erfolgten. In der Studie wurden die zusammenfassenden Koronarangiografiebefunde des jeweiligen Untersuchers gesichtet und folgende Parameter erhoben: LVEF, Vorliegen einer 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung, Grad und Lokalisation hochgradiger Koronarstenosen sowie Interventionen wie Ballondilatation, Rotablation, Stentimplantation mit Art des Stents [Drug eluting stent (DES) oder Bare metal stent (BMS)]. Die erfasste Stenosegradeinteilung richtet sich nach dem visuellen Stenosedurchmesser, dem Vorschlag der AHA folgend [101]:

Grad		Lumeneinengung in %
0	Nicht stenosierte Koronarsklerose	< 25
1	geringgradige Stenose	25-49
2	mittelgradige Stenose	50-74
3	hochgradige Stenose	≥ 75
4	Kompletter Verschluss	100

Als signifikant wurden Stenosen ab 50 % Lumeneinengung definiert.

Weiterhin wurde bei 17 Patienten, bei denen im Rahmen evaluationsassoziierter Herzkatheteruntersuchungen PCI durchgeführt wurden, die originalen Herzkatheterfilme dankenswerterweise durch den in der Durchführung der Koronarangiografie erfahrenen Kardiologen Herrn Prof. Dr. med. Martin Möckel (Ärztlicher Leiter der Rettungsstellen Charité-Universitätsmedizin Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte) erneut gesichtet und befundet. Berücksichtigung fanden dabei auch zweizeitige Koronarinterventionen bis zur Revaskularisierung. Dokumentiert wurden folgende Parameter: Anzahl der Läsionen, betroffene Gefäße, Läsionstyp nach der AHA/ACC Klassifikation, TIMI-Fluss (Thrombolysis in myocardial infarction) vor und nach PCI, Länge und Lage (Ostiumnähe) der Läsion, Kalzifikationsgrad, Vorliegen einer diffusen Erkrankung, Stentlänge, Notwendigkeit einer Nachdilatation nach Stentimplantation, Notwendigkeit einer Rotablation, Stenttyp (BMS oder DES), Vorliegen chronischer totaler Okklusion (CTO), Kontrastmittelvolumen pro Patient, direktes Stenting.

Angiographischer Erfolg wurde definiert als Erreichen eines TIMI Flusses Grad 3 mit residueller Stenose von <25 % pro Läsion nach PCI. Prozeduraler Erfolg wurde definiert als angiographischer Erfolg ohne das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von 30 Tagen nach Intervention.

3.4.2.4 Risikogruppen-Stratifizierung

In der vorliegenden Arbeit erfolgte für jeden Patienten eine retrospektive Einteilung in eine Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppe für kardiovaskuläre Ereignisse in Anlehnung an die Arbeiten von Kasiske et al. [62] und entsprechend der Leitlinie der Amerikanischen Transplantationsgesellschaft [17]. Hochrisiko wurde dabei definiert als Vorhan-

densein von Diabetes mellitus, koronarer Herzerkrankung (KHK) mit Koronarintervention in der Eigenanamnese und/oder dem Vorhandensein von zwei der folgenden Risikofaktoren: Alter >50 Jahre, Raucher, Bluthochdruck, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) mit Intervention oder Schlaganfall in der Anamnese. KHK mit Koronarintervention wurde angenommen bei anamnestischem Myokardinfarkt oder kardialer Interventionsmaßnahme im Sinne eines Koronararterien-Bypasses oder einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA). PAVK wurde definiert als Gliedmaßenamputation oder periphere Revaskularisationsmaßnahme in der Anamnese.

3.5 Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war das erste kardiovaskuläre Ereignis nach Aufnahme auf die Warteliste, sekundärer Endpunkt die Gesamt-Mortalität. Ein kardiovaskuläres Ereignis nach Wartelistenaufnahme wurde definiert als Myokardinfarkt, kardiale Revaskularisationsmaßnahme (PCI, ACVB), Apoplex und kardiovaskulär bedingter Tod einschließlich des plötzlichen Todes („*Sudden Death*“). Interventionsmaßnahmen im Rahmen einer „zweizeitigen Intervention“ wurden nicht als gesonderte kardiovaskuläre Ereignisse gewertet.

Für die Überlebensanalysen wurde der Zeitpunkt der Listung auf der Warteliste als Ausgangspunkt gewählt.

3.6 Langfristige Verlaufsuntersuchungen

Die Daten zu kardiovaskulären Ereignissen und zur Mortalität im Verlauf nach Listung zur Nierentransplantation wurden einerseits anhand der Patientenakten erhoben. Verlaufsberichte zu relevanten Komplikationen wurden durch die behandelnden Nephrologen einmal jährlich routinemäßig während der Wartelistenzeit erstellt, bei bereits transplantierten Patienten wurde der Verlauf quartalsmäßig bei Vorstellung im Transplantationszentrum dokumentiert.

Zusätzlich zur Erfassung des Verlaufs in den Patientenakten erfolgten am Ende der Verlaufsuntersuchungen zwischen Dezember 2009 und Juni 2010 Telefoninterviews mit allen in die Studie eingeschlossenen Patienten, im Todesfall wurden der behandelnde Nephrologe und Angehörige kontaktiert. Dabei wurden Informationen bezüglich oben

beschriebener Endpunkte erhoben und zusätzlich zum Raucherstatus zum initialen Evaluationszeitpunkt und im Verlauf. Des Weiteren wurden in den Interviews gegebenenfalls unklare oder fehlende Evaluations-Parameter ergänzt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit nach Registrierung auf der Warteliste betrug $55,3 \pm 19,3$ Monate.

3.7 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden mit Excel 2007 (Microsoft Inc.) verwaltet. Statistische Analysen wurden mit der Software PASW Statistics 18.0, „SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA“ durchgeführt. Grafiken und Tabellen wurden sowohl mittels Excel 2007 als PASW 18 erstellt. Die beschriebenen Variablen wurden als arithmetisches Mittel (Mittelwert) \pm Standardabweichung (SD) oder als Prozentwert dargestellt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden für kategoriale Variablen anhand des Chi²-Tests oder im Falle kleiner Fallzahlen mittels des Exakten Tests nach Fisher und im Falle kontinuierlicher Variablen mittels des Mann-Whitney-U Tests berechnet.

Es wurden univariate Cox-Regressions-Überlebensanalysen durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen, Tod und folgenden klinischen Ausgangsparametern zu untersuchen: Alter, Anamnese als Raucher, Geschlecht, Diabetes mellitus, KHK, Schlaganfall oder pAVK in der Eigenanamnese, BMI, Statin-Therapie, vorherige Transplantationen, Dialysedauer vor der Aufnahme auf die Warteliste, Bluthochdruck, Ischämienachweis in nicht-invasiver Belastungsuntersuchung, Koronarangiografie, koronarangiografische Interventionsmaßnahme.

Parameter, die in der univariaten Analyse eine hochgradige statistische Signifikanz zeigten, wurden in ein multivariates rückwärtsgerichtetes stufenweise logistisches Regressions-Modell aufgenommen, um Prädiktoren für ein kardiovaskuläres Ereignis zu identifizieren. Die kumulativen ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten nach der Listung auf der Warteliste wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode eingeschätzt. Überlebenskurven wurden bivariat mittels Log-Rank-Test verglichen. Statistische Signifikanz wurde als $p < 0,05$ festgelegt, wobei alle p-Werte zweiseitig sind. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der nicht-invasiven

Stressuntersuchungen, der Risikostratifizierung und der Koronarangiografie wurden berechnet [102-103].

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Zwischen Januar 2003 und Dezember 2006 wurden im Transplantationszentrum des Virchow-Klinikums Charité-Universitätsmedizin Berlin 574 Patienten im Zuge der Aufnahme auf die Nierentransplantations-Warteliste evaluiert. Bei 267 Patienten wurde am Transplantationszentrum mindestens das kardiovaskuläre Basisevaluationsprotokoll, bestehend aus 12-Kanal-Ruhe-Elektrokardogramm (EKG) und einer Echokardiografie, durchgeführt, womit sie in die Studie aufgenommen wurden. Tabelle 1 zeigt die klinischen Daten der Patientenkohorte. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Durchschnitt $55,3 \pm 19,3$ Monate nach Listung zur Transplantation. Durchschnittliches Alter der Patienten zu Studienbeginn war 49,3 Jahre, wobei 177 Männer (66,3 %) und 90 Frauen (33,7 %) waren. 68 Patienten (25,5 %) waren Diabetiker, der durchschnittliche Body-Mass-Index betrug $24,9 \pm 4,9$. Die häufigste renale Grunderkrankung war Glomerulonephritis (33,3 %), gefolgt von polyzystischer Nierenerkrankung (14,6 %), diabetischer (12 %) und vaskulärer (10,1 %) Nephropathie (12 %, siehe Tabelle 1).

In der Eigenanamnese vor Aufnahme auf die Warteliste hatten 17,6 % eine KHK, 4,1 % einen Schlaganfall und 11,6 % eine pAVK. Die durchschnittliche Gesamt-Dialysezeit vor Aufnahme bzw. Wiederaufnahme auf die Warteliste nach Transplantatversagen betrug 26,7 Monate. 54 Patienten (20,2 %) hatten bereits mindestens eine Nierentransplantation und wurden bei Transplantatversagen reevaluiert. Von den 267 Patienten erhielten 133 im Beobachtungszeitraum eine Nierenspende von verstorbenen ($n=91$) oder lebenden ($n=42$) Spendern. 20 der 91 post-mortalen Nierentransplantationen erfolgten im European-Senior-Program (ESP) mit einem Spender- und Empfängeralter über 65 Jahre. Mittlere Wartezeit bis zur Transplantation waren $58,3 \pm 41,9$ Monate für Leichen-nieren-Empfänger unter 65 Jahren und $33,7 \pm 16,1$ Monate für Empfänger über 65 Jahre (ESP). 13 Patienten wurden im Verlaufs-Zeitraum der Studie aus medizinischen Gründen von der Warteliste gestrichen.

Von den 267 Patienten waren laut o. g. Definition 196 (73,4 %) Hochrisiko-Patienten in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse. Die bei Studienbeginn vorliegenden Basischarakteristika sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst.

Variable	
Alter, Jahre, Mittelwert \pm SD	49,3 \pm 13,4
frühere Nierentransplantation, n (%)	54 (20,2)
Raucher oder Ex-Raucher, n (%)	117 (43,8)
Männlich, n (%)	177 (66,3)
Diabetes, n (%)	68 (25,5)
Bluthochdruck, n (%)	258 (96,6)
KHK in Eigenanamnese, n (%)	47 (17,6)
Apoplex in Eigenanamnese, n (%)	11 (4,1)
pAVK in Eigenanamnese, n (%)	31 (11,6)
Hochrisiko Patient	196 (73,4%)
BMI, kg/m ² , Mittelwert \pm SD	24,9 \pm 4,9
Dialysezeit vor WL, Monate), Mittelwert \pm SD	26,7 \pm 41,8
Grunderkrankung	
Glomerulonephritis, n (%)	89 (33,3)
Polyzystisch, n (%)	39 (14,6)
Diabet. Nephropathie, n (%)	32 (12,0)
Vaskulär / Hypertension, n (%)	27 (10,1)
Unbekannt, n (%)	27 (10,1)
Andere, n (%)	25 (9,4)
Reflux / Pyelonephritis, n (%)	17 (6,4)
Interstitielle Nephritis, n (%)	8 (3,0)
Karzinom, n (%)	3 (1,1)
Tod, n (%)	51(19,1)
Folgende Nierentransplantation, n (%)	133 (49,8)
Nachbeobachtungszeitraum , Monate, Mittelwert \pm SD	55,3 \pm 19,3
Kardiales Ereignis, n (%)	41 (15,4)
Zeit bis 1. kardiales Ereignis, Monate, Mittelwert \pm SD	26,7 \pm 19,9
Gesamt	267

Tabelle 1 Patientencharakteristika bei Evaluationsbeginn (n= Anzahl, Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), %)

4.2 Kardiale Evaluationsuntersuchungen vor der Aufnahme auf die Warteliste

Kardiovaskuläre Evaluationsuntersuchungen werden in Tabelle 3 und in den Abbildungen 1 und 1.1 zusammengefasst.

4.2.1 Transthorakale Echokardiografie

Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrug $59,2 \% \pm 5,7 \%$. 81,9 % aller Patienten hatten eine Linksventrikuläre (LV) -Hypertrophie in der Echokardiografie mit etwas höherem Anteil in der Hochrisiko- (83,5 %) als in der Niedrigrisiko-Gruppe (77,8 %) und einer IVSDd von 13,72 mm (HR 13,8 mm, NR 13,5 mm).

4.2.2 Nicht-invasive kardiale Stressuntersuchungen

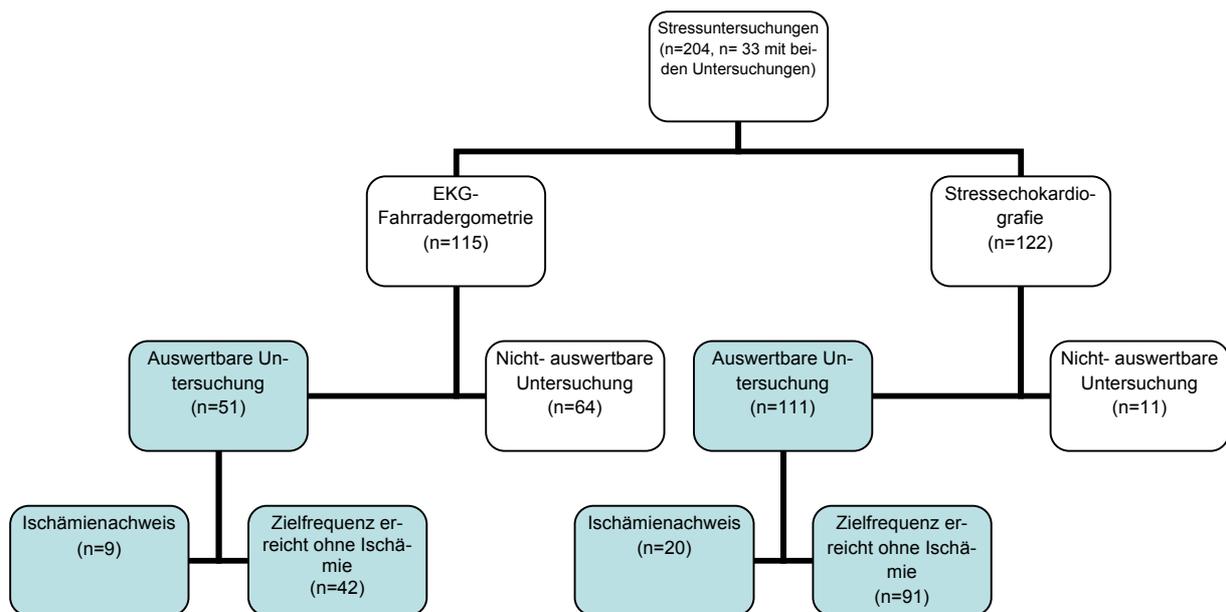


Abbildung 1 Nicht-invasive Stressuntersuchungen bei Evaluation zur Nierentransplantationswarteliste (n= Anzahl)

Insgesamt erhielten 204 Patienten (76,4 %) der 267 Patienten mindestens eine nicht-invasive Belastungsuntersuchung, davon 115 (43,4 %) eine 12-Kanal-Oberflächen-EKG-Fahrradergometrie und 122 Patienten (45,7 %) eine Stressechokardiografie. 33 Patienten erhielten beide Untersuchungen. 1 Patient hatte sowohl eine positive EKG-Fahrradergometrie und eine positive Stressechokardiografie.

50 der Patienten hatten keine oder eine nicht bis zur submaximalen Zielfrequenz ausbelastete Stressuntersuchung. Im Gegensatz dazu hatten 154 der Patienten einen aussagefähigen Test, hiervon 28 (13,7 %) der Patienten durch positiven Ischämienachweis und 126 durch Ausbelastung im Stresstest ohne Ischämienachweis.

In 27 der 28 Fälle (96,7 %) mit Ischämienachweis führte dieser zu einer nachfolgenden Koronarangiografie. Die eine Patientin, die keine nachfolgende Herzkatheteruntersuchung erhielt, hatte in einer Fahrradergometrie-Untersuchung eine ST-Senkung als Ischämiehinweis. Es erfolgte daraufhin eine zusätzliche Dobutamin-Stressechokardiografie, welche unauffällig blieb. Da es sich bei der Patientin um keine Hochrisiko-Patientin handelte, entschied der behandelnde Kardiologe, aufgrund der unauffälligen Stress-Echokardiografie auf eine Herzkatheteruntersuchung zu verzichten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 und Abbildung 1 dargestellt.

4.2.3 Koronarangiografie

Insgesamt wurde bei 58 Patienten (21,7 %) eine Koronarangiografie durchgeführt. 55 dieser 58 Patienten waren dabei Hochrisiko-Patienten und nur 3 von 58 Niedrigrisiko-Patienten. Eine koronare Herzerkrankung mit mindestens einer signifikanten Koronarstenose wurde bei 38 von 58 Patienten (65,5 %) gefunden. 15 Patienten (25,8 %) hatten eine 1-Gefäß-KHK, 11 (19 %) eine 2-Gefäß-KHK und 12 (20,7 %) eine 3-Gefäß-KHK.

Revaskularisationsmaßnahmen wurden bei 18 von 58 Patienten (31 %) durchgeführt, was insgesamt eine Revaskularisationsrate von 6,7 % aller eingeschlossenen Patienten bedeutet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 und 5 zusammengefasst.

4.3 Charakterisierung der Hochrisiko- versus Niedrigrisiko-Gruppen

Von den insgesamt 267 Patienten waren mit 196 Patienten (73,4 %) der Großteil in der Hochrisiko-Gruppe, in der Niedrigrisiko-Gruppe waren dagegen nur 71 Patienten (26,6 %). Patienten der Hochrisiko-Gruppe waren definitionsgemäß signifikant älter (54 versus 36,3 Jahre, ($p < 0,001$), signifikant häufiger Raucher/Ex-Raucher (51,5 % versus 22,5 %, $p < 0,001$) und Hypertoniker (98 % versus 93 %, $p < 0,001$). Alle Patienten, die

an Diabetes mellitus litten sowie bereits einen Schlaganfall, eine KHK oder eine pAVK hatten, waren in der Hochrisiko-Gruppe. Die Dialysezeit vor Aufnahme auf die Warteliste betrug in der Niedrigrisiko-Gruppe $15,2 \pm 27,3$ Monate und in der Hochrisiko-Gruppe $30,8 \pm 45,3$ ($p < 0,001$). 50 von 51 während der Nachbeobachtungszeit verstorbene Patienten waren in der Hochrisiko-Gruppe, ebenso wie 39 von 41 Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis im Verlauf. Die Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis war in der Hochrisiko-Gruppe kürzer ($25,7 \pm 19,8$ Monate), im Vergleich zur Niedrigrisiko-Gruppe ($45,5 \pm 12$ Monate; $p = 0,183$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 2 und 3 dargestellt.

Abbildung 1.1 zeigt die kardialen Evaluationsuntersuchungen bei Hochrisiko-Patienten. Bei 58 dieser Patienten lag nur die kardiale Basisdiagnostik vor ohne auswertbaren nicht-invasiven Stresstest (25/58) oder Herzkatheter (33/58). Von diesen 58 Patienten erlitten dennoch nur 9 ein kardiovaskuläres Ereignis im Verlauf, im Vergleich zu 30 kardiovaskulären Ereignissen bei den Patienten, die entweder eine nicht-invasive Stressuntersuchung und/oder eine Herzkatheteruntersuchung hatten ($p = 0,319$, Abbildung 1.1).

9 Patienten erhielten aufgrund ihres bereits bei Evaluation bestehenden erhöhten Risikoprofils trotz eines unauffälligen nicht-invasiven Belastungstests eine Herzkatheteruntersuchung. Insgesamt hatten 2/9 Patienten einen interventionellen Herzkatheter, die anderen 7 Patienten wurden medikamentös weiterbehandelt.

Variable	Niedrigrisiko	Hochrisiko	Gesamt	p Wert
Alter (Jahren), Mittelwert ± SD	36,3 ± 9,2	54 ± 11,5	49,3 ± 13,4	<0,001
Vorherige Nierentransplantation, n(%)	12 (16,9)	42 (21,4)	54 (20,2)	0,416
Raucher/ Ex-Raucher, n (%)	16 (22,5)	101 (51,5)	117 (43,8)	<0,001
Männlich, n (%)	48 (67,6)	129 (65,8)	177 (66,3)	0,785
Diabetes, n (%)	0 (0)	68 (34,7)	68 (25,5)	<0,001
Bluthochdruck, n (%)	66 (93)	192 (98)	258 (96,6)	0,045
KHK in Eigenanamnese, n (%)	0 (0)	47 (24)	47 (17,6)	<0,001
Apoplex in Eigenanamnese, n (%)	0 (0)	11 (5,6)	11 (4,1)	0,041
pAVK in Eigenanamnese, n (%)	0 (0)	31 (15,8)	31 (11,6)	<0,001
BMI (kg/m ²), Mittelwert ± SD	24,2 ± 3,8	25,1 ± 5,3	24,9 ± 4,9	0,183
Dialysezeit vor WL (Monate), Mittelwert ± SD	15,2 ± 27,3	30,8 ± 45,3	26,7 ± 41,8	<0,001
Tod, n (%)	1 (1,4)	50 (25,5)	51(19,1)	<0,001
Folgende Nierentransplantation, n (%)	39 (54,9)	94 (48)	133 (49,8)	0,314
Nachbeobachtungszeitraum (Monate), Mittelwert ± SD	59,7 ± 16	53,6 ± 20,1	55,3 ± 19,3	0,061
Kardiales Ereignis, n (%)	2 (2,8)	39 (19,9)	41 (15,4)	0,001
Zeit bis 1. kardiales Ereignis (Monate), Mittelwert ± SD	45,5 ± 12	25,7 ± 19,8	26,7 ± 19,9	0,183
Gesamt, n	71	196	267	

Tabelle 2 Patientencharakteristika zu Evaluationsbeginn bei Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Patienten (n= Anzahl, Mittelwert ± Standardabweichung (SD), (%), signifikante Variablen fett gedruckt)

Variable	Niedrigrisiko	Hochrisiko	Gesamt	p Wert
Echokardiografie				
LV-Hypertrophie, n (%)	49 (77,8)	132 (83,5)	181 (81,9)	0,315
LVEF (%), Mittelwert ± SD	60,2 ± 4	58,8 ± 6,3	59,2 ± 5,7	0,171
IVSDd (mm), Mittelwert ± SD	13,5 ± 2,2	13,8 ± 2	13,72 ± 2,1	0,205
Mindestens 1 nicht-invas. Stressuntersuchung, n (%)	56 (78,8)	148 (75,5)	204 (76,4)	0,567
Auswertbarer Test, n (%)	37 (66,1)	117 (79,1)	154 (75,5)	0,054
Stress Echo, n (%)	27 (38)	95 (48,5)	122 (45,7)	0,130
Auswertbare Stress Echo, n (%)	24 (88,9)	87 (91,6)	111 (91)	0,667
Fahrradergometrie, n (%)	37 (52,1)	78 (39,8)	115 (43,1)	0,073
Auswertbare Fahrradergometrie, n (%)	14 (37,8)	37 (47,4)	51 (44,3)	0,333
Stresstest positiv, Gesamt, n (%)	3 (5,4)	25 (16,9)	28 (13,7)	0,033
Koronarangiografie, n (%)	3 (4,2)	55 (28,1)	58 (21,7)	<0,001
Signifikante Koronarstenose, n (%)	0 (0)	38 (69,1)	38 (65,5)	0,014
Revaskularisation, n (%)	0 (0)	18 (32,7)	18 (31)	0,233
Kardiovaskuläres Ereignis, n (%)	2 (2,8)	39 (19,9)	41 (15,5)	0,001
Stresstest u/od. HK, n (%)	57 (80,3)	163 (83,2)	220 (82,4)	0,585
Auswertbarer Stresstest u/od. HK, n (%)	38 (53,5)	138 (70,4)	176 (65,9)	0,010
Gesamt	71	196	267	

Tabelle 3 Vergleich der kardiovaskulären Evaluation der Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Gruppe (n= Anzahl, Mittelwert ± Standardabweichung (SD), signifikante Variablen fett gedruckt)

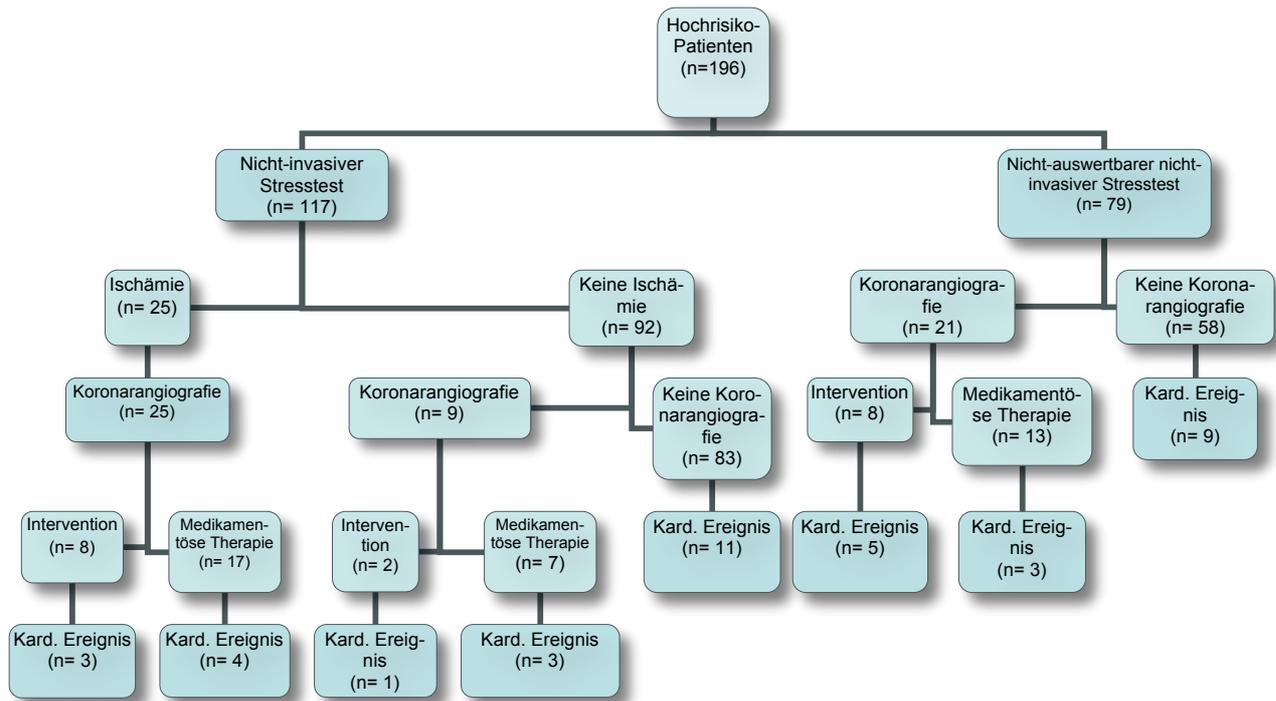


Abbildung 1.1 Kardiale Evaluation und kardiovaskuläre Ereignisse bei Hochrisikopatienten (n= Anzahl)

4.4 Mortalität und Todesursachen nach Listung zur Transplantation

51 von 267 eingeschlossenen Patienten (19,1 %) verstarben im Verlauf, davon 17 nach einer Nierentransplantation, 27 mit aktivem Wartelisten-Status und 7, nachdem sie von der Warteliste genommen wurden. Häufigste Todesursache der Gesamtpopulation war Sepsis mit n= 18 (35,3 %), gefolgt von malignen Erkrankungen mit n= 9 (17,6 %) und Myokardinfarkten mit n= 6 (11,8 %). Fasst man die infektbedingten Todesfälle (Sepsis + Pneumonie) zusammen, sind diese mit 19 Todesfällen (37,2 %) in der Statistik führend, noch vor den kardiovaskulären Todesursachen mit 18 Todesfällen (35,2 %) und 9 Malignom-Todesfällen (17,6 %).

Von den 134 Patienten, die während des Nachbeobachtungszeitraumes nicht transplantiert wurden und auf der Warteliste verblieben oder von ihr entfernt wurden, starben 34 Patienten, hiervon 20 (58,8 %) an nicht-kardiovaskulären Ursachen (n= 14 infektbedingt) und 14 (41,2 %) an kardiovaskulären Ursachen.

Die 17 nach einer Transplantation verstorbenen Patienten starben zu 41,2 % (n= 7) an malignen Erkrankungen, gefolgt von kardiovaskulär bedingten Erkrankungen n= 4 (23,5 %) und Infektionen n= 4 (23,5 %). Die Todesursachen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Todesursachen	Warteliste (%)	TX (%)	Alle (%)
Myokardinfarkt, n (%)	5 (14,7)	1 (5,9)	6(11,8)
Sepsis, n (%)	14 (41,2)	4 (23,5)	18 (35,3)
Schlaganfall, n (%)	4 (11,8)	0 (0)	4 (7,8)
Pneumonie, n (%)	1 (2,9)	0 (0)	1 (2)
Intrazerebr. Blutung, n (%)	0 (0)	2 (11,8)	2 (3,9)
Maligne Erkrankungen, n (%)	2 (5,9)	7 (41,2)	9 (17,6)
andere Ursachen, n (%)	3 (8,8)	2 (11,8)	5 (9,8)
Lungenarterienembolie, n (%)	1 (2,9)	0 (0)	1 (2)
plötzlicher Tod, n (%)	3 (8,8)	1 (5,9)	4 (7,8)
Herzinsuffizienz	1 (2,9)	0 (0)	1 (2)
Gesamt, n	34	17	51

Tabelle 4 Todesursachen (TX= Transplantation, n= Anzahl, (%))

4.5 Kardiovaskuläre Ereignisse nach Listung zur Transplantation

Im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 55,3 Monaten nach Listung zur Transplantation erlitten insgesamt 41 (15,4 %) Patienten mindestens ein nicht-tödliches oder tödliches kardiovaskuläres Ereignis. Häufigste Ereignisse waren dabei koronare Interventionen (n= 18; 43,9 %), Myokardinfarkte (n= 13; 31,7 %), ischämischer Schlaganfall (n= 6; 14,6 %) und plötzlicher Tod („*Sudden Death*“) in 4 Fällen (9,8 %). 11 der 41 Erst-Ereignisse (26,8 %) waren tödlich. 39 der 41 Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen (95,1 %) waren Hochrisiko-Patienten. Lediglich 2 von 71 Patienten aus der Niedrigrisikogruppe hatten ein Ereignis (p= 0,001).

Abbildung 1.1 zeigt kardiovaskuläre Ereignisse bei der Hochrisikogruppe.

Von den 18 Hochrisiko-Patienten mit kardialer Interventionsmaßnahme während des Evaluationsprozederes erlitten 9 (50 %) im Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis. Hin-

gegen hatten bei den anderen 37 Hochrisiko-Patienten, bei denen eine Koronarangiografie ohne Intervention stattfand, nur 10 Patienten (27 %) ein Ereignis ($p=0,093$).

Von den 28 Patienten, die bei den kardialen Stressuntersuchungen mit einer myokardialen Ischämie aufgefallen sind, wurde bei 27 Patienten im Anschluss eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. 8 (29,6 %) dieser Patienten erlitten ein kardiovaskuläres Ereignis während des Verlaufs. Die eine Patientin ohne anschließende Koronarangiografie hatte kein kardiovaskuläres Ereignis.

Bei Patienten, die im Verlauf eine Nierentransplantation erhielten ($n=133$), hatten nur 6 Patienten (4,5 %) ein kardiovaskuläres Ereignis, davon nur eines in der frühen Post-Transplantationsphase. Dabei handelte es sich um einen Myokardinfarkt 48 Tage nach Transplantation. Die anderen 5 Ereignisse fanden nach dem ersten Post-Transplantationsjahr statt. Im Einzelnen waren dies 2 Myokardinfarkte 416 bzw. 772 Tage nach der Transplantation, 2 kardiale Interventionen 973 bzw. 1418 Tage nach Transplantation und ein plötzlicher Tod („*Sudden Death*“) 1190 Tage nach Transplantation.

Tabelle 5 und 6 zeigen bivariate Vergleiche multipler demografischer und klinischer Parameter der 41 Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen und der 226 Patienten ohne kardiovaskuläre Ereignisse während der Nachbeobachtungszeit. Dabei zeigt sich, dass die Parameter Alter, Dialysezeit vor der Aufnahme auf die Warteliste, Raucher (aktiv oder Ex-Raucher), Hochrisiko-Patienten-Status, Diabetes mellitus, KHK in der Eigenanamnese, Schlaganfall in der Eigenanamnese und pAVK in der Eigenanamnese und erwartungsgemäß Tod alle bei Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis signifikant erhöht sind (Tabelle 5). Weiterhin konnte beobachtet werden, dass Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen während des Verlaufs signifikant häufiger einen Ischämienachweis bei nicht-invasiven Belastungsuntersuchungen hatten. Ebenso hatten sie signifikant mehr Koronarangiografien und koronarangiografische Interventionen (Tabelle 6).

Variable	Patienten ohne CV Ereignis	Patienten mit CV Ereignis	Gesamt	P Wert
Hochrisiko, n (%)	157 (69,5)	39 (95,1)	196 (73,4)	0,001
Alter (Jahre), Mittelwert ± SD	48 ± 13,7	56,4 ± 8,9	49,3 ± 13,4	<0,001
Vorherige Nierentranspl, n (%)	45 (19,9)	9 (22,0)	54 (20,2)	0,765
Raucher/Ex-Raucher, n (%)	92 (40,7)	25 (61)	117 (43,8)	0,016
Männlich, n (%)	147 (65,0)	30 (73,2)	177 (66,3)	0,311
Diabetes, n (%)	50 (22,1)	18 (43,9)	68 (25,5)	0,003
Bluthochdruck, n (%)	219 (96,9)	39 (95,1)	258 (96,6)	0,561
KHK in Eigenanamnese, n (%)	30 (13,3)	17 (41,5)	47 (17,6)	<0,001
Apoplex in Eigenanamnese, n (%)	5 (2,2)	6 (14,6)	11 (4,1)	<0,001
pAVK in Eigenanamnese, n (%)	19 (8,4)	12 (29,3)	31 (11,6)	<0,001
Statin, n (%)	91 (40,3)	17 (41,5)	108 (40,4)	0,876
Nierenersatzverfahren				
HD, n (%)	187 (82,7)	38 (92,7)	225 (84,3)	0,120
PD, n (%)	18 (8,0)	3 (7,3)	21 (7,9)	
Präemptiv, n (%)	21 (9,3)	0	21 (7,9)	
BMI (kg/m ²), Mittelwert ± SD	24,9 ± 4,9	24 ± 7,4	24,9 ± 4,9	0,743
Dialysezeit vor WL (Monate), Mittelwert ± SD	23,7 ± 36,2	43 ± 62,6	26,7 ± 41,8	0,002
Grunderkrankung	-	-		
Glomerulonephritis, n(%)	-	-	89 (33,3)	
Polyzystisch, n (%)	-	-	39 (14,6)	
Diabet. Nephropathie, n (%)	-	-	32 (12,0)	
Vaskulär / Hypertension, n (%)	-	-	27 (10,1)	
Unbekannt, n (%)	-	-	27 (10,1)	
Andere, n (%)	-	-	25 (9,4)	
Reflux / Pyelonephritis, n (%)	-	-	17 (6,4)	
Interstitielle Nephritis, n (%)	-	-	8 (3,0)	
Karzinom, n (%)	-	-	3 (1,1)	
Tod, n (%)	31 (13,7)	20 (48,8)	51 (19,1)	< 0,001
Gesamt, n	226	41	267	

Tabelle 5 Vergleich von Basischarakteristika der Nierentransplantationskandidaten mit und ohne kardiovaskuläre (CV) Ereignisse in der Nachbeobachtungsperiode (n= Anzahl, Mittelwert± Standardabweichung (SD), signifikante Variablen fett gedruckt, (%))

Variable	Patienten ohne CV Ereignis	Patienten mit CV Ereignis	Gesamt	p Wert
Echokardiografie (%)				
LV-Hypertrophie, n (%)	155 (82,4)	26 (78,8)	181 (81,9)	0,615
IVSD (mm), Mittelwert \pm SD	13,7 \pm 2,1	13,8 \pm 2,3	13,7 \pm 2,1	0,954
LVEF (%),Mittelwert \pm SD	59,6 \pm 5,1	58,0 \pm 1,1	59,2 \pm 5,7	0,133
Stress Echokardiografie, n (%)	98 (43,4)	24 (58,5)	122 (45,7)	0,073
Auswertbare Stress Echo- kardiografie, n (%)	89 (90,8)	22 (91,7)	111 (91)	0,896
Fahrradergometrie, n (%)	101 (44,7)	14 (34,1)	115 (43,1)	0,210
Auswertbare Fahrrader- gometrien, n (%)	49 (48,5)	2 (14,3)	51 (44,3)	0,016
Mindestens 1 nicht-invas. Stress- untersuchung, n (%)	173 (76,5)	31 (75,6)	204 (76,4)	0,896
Auswertbarer Test, n (%)	130 (75,1)	24 (77,4)	154 (75,5)	0,786
Stresstest positiv, n (%)	20 (11,6)	8 (25,8)	28 (13,7)	0,034
Koronarangiografie, n (%)	38 (16,8)	20 (48,8)	58 (21,7)	<0,001
Signifikante Stenose, n (%)	22 (57,9)	16 (80)	38 (66,7)	0,092
KHK-1, n (%)	12 (31,6)	3 (15)	15 (26,3)	
KHK-2, n (%)	3 (7,9)	8 (40)	11(19,3)	
KHK-3, n (%)	7 (18,4)	5 (25)	12 (21,1)	
Revaskularisation, n (%)	9 (23,7)	9 (47,4)	18 (31,6)	0,070
Stresstest u/od. HK (%)	181 (80,1)	39 (95,1)	220 (82,4)	0,020
Auswertbarer Stresstest u/od. HK, n (%)	144 (63,7)	32 (78)	176 (65,9)	0,075
Gesamt, n	226	41	267	

Tabelle 6 Kardiovaskuläre Evaluation bei Evaluationsbeginn von Patienten mit und ohne kardiovaskuläres (CV) Ereignis im Nachbeobachtungszeitraum (n= Anzahl, Standardabweichung (SD), signifikante Variablen fett gedruckt)

4.6 Nicht-invasive Stressuntersuchung, Risikostratifizierung (RS) und Koronarangiografie als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse

Tabelle 8 und 9 zeigen einen Vergleich des prädiktiven Werts der nicht-invasiven Stressuntersuchungen, der Risikostratifizierung und der Koronarangiografie. 115 von 267 Patienten hatten eine 12-Kanal-EKG-Fahrradergometrie, wobei nur bei 9 ein positiver Ischämienachweis erbracht wurde (7,8 %) und davon ein Patient (11,1 %) folgend ein kardiovaskuläres Ereignis erlitt. Von den 106 Patienten mit negativem Testergebnis erlitten 13 im Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis (12,3 %). Bei den 122 durchgeführten Stressechokardiografien hatten 20 Patienten einen Ischämienachweis (16,4 %), wovon 7 Patienten später ein kardiovaskuläres Ereignis hatten (35 %). Ein Patient hatte sowohl einen Ischämienachweis in der Fahrradergometrie als auch in der Stressechokardiografie. Bei den 102 negativen Stressechokardiografien traten 17 kardiale Ereignisse im Verlauf auf (16,7 %).

Von den 25/58 Patienten ohne ausbelasteten Stresstest wurden 6 im Verlauf von der Nierentransplantationswarteliste abgemeldet, wovon 3 wiederum im Verlauf ein kardiales Ereignis erlitten. Weitere 6 Patienten hatten ein kardiales Ereignis, von denen 1 keinen Stresstest bei Evaluation hatte, der Rest einen nicht ausbelasteten Stresstest.

Bei der Patientin ohne hinreichende kardiale Evaluation handelte es sich um eine 55-jährige Frau, die als Hochrisikofaktoren bei Evaluation „Alter über 50“ sowie „Diabetes mellitus“ hatte, ansonsten bestand bei Evaluation eine unauffällige Echokardiografie. Das kardiale Ereignis war eine Stentimplantation bei KHK-1, 24 Monate nach Listung. Bei Studienende war die Patientin auf der Warteliste am Leben, es erfolgte keine Transplantation bis dato.

58 von 267 Patienten (21,7 %) wurden koronarangiografisch im Rahmen des Evaluationsprozesses untersucht. Bei 38 wurde eine signifikante Koronarstenose nachgewiesen, wobei 16 mit Stenose-Nachweis ein kardiovaskuläres Ereignis im Nachbeobachtungszeitraum erlitten.

4 Patienten, die eine negative Koronarangiografie im Rahmen des Evaluationsprozesses hatten, erlitten im Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis. Dabei handelte sich um 2 Apoplexe, 1 Myokardinfarkt und eine Interventionsmaßnahme.

9 Patienten erhielten aufgrund ihres bereits bei Evaluation bestehenden erhöhten Risikoprofils trotz eines unauffälligen nicht-invasiven Belastungstests eine Herzkatheteruntersuchung. 4 dieser 9 Patienten erlitten im Verlauf ein kardiales Ereignis, wobei es sich in 2 Fällen um fatale Ereignisse (1 Apoplex und 1 plötzlicher Tod) und um 2 nicht-fatale Ereignisse (1 Myokardinfarkt und 1 Apoplex) handelte.

Tabelle 7 zeigt kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit relevanter Koronarstenose in der Herzkatheteruntersuchung.

KHK (n= 38)	Kardiale Ereignisse (n= 16)
KHK-1 (n= 15)	3 (20 %)
KHK-2 (n= 11)	8 (72,7 %)
KHK-3 (n= 12)	5 (41,7 %)

Tabelle 7 Kardiale Ereignisse bei Patienten mit KHK-Nachweis im Herzkatheter (n= Anzahl)

Tabelle 8 zeigt die Korrelation der Ergebnisse verschiedener Untersuchungsmethoden mit einem kardiovaskulären Ereignis.

In Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse zeigte die Risikostratifizierung ($p= 0,001$) eine Signifikanz.

Tabelle 9 zeigt die Sensitivität, Spezifität und den positiven und negativen prädiktiven Wert für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse aller Methoden. Die Berechnung der Prozentwerte in Tabelle 9 beruht auf den Werten aus Tabelle 8.

Dabei zeigten die Risikostratifizierung (95 %) und die Koronarangiografie (80 %) eine gute Quote an richtig positiv erkannten Patienten mit nachfolgendem kardiovaskulären Ereignis (Sensitivität). Die Sensitivität der nicht-invasiven Stressuntersuchungen lag bei < 50 %. Hingegen war der positive Vorhersagewert (positiver prädiktiver Wert) bei der RS (20 %) und der Koronarangiografie (42 %) niedrig, ebenso wie für die Stressuntersuchungen (Fahrradergometrie 11 %, Stressecho 35 %). Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit einer Person mit einem positiven Testergebnis, später tatsächlich ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, nicht sicher vorhergesagt werden kann. Andererseits sind die Wahrscheinlichkeiten für Patienten mit negativem Testergebnis, später ein

kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, gering in Anbetracht der jeweils hohen Werte für den negativ prädiktiven Wert (siehe Tabelle 9).

Evaluationsmethode	Kardiovaskuläre Ereignisse, n (%)	p Wert
Risikostratifizierung		0,001
Hochrisiko (n= 196)	39 (19,9)	
Niedrigrisiko (n= 71)	2 (2,8)	
Fahrradergometrie		0,221
Ischämienachweis (n= 9)	1 (11,1)	
Negativ (n= 42)	1 (2,3)	
Stressechokardiografie		0,060
Ischämienachweis (n= 20)	7 (35)	
Negativ (n= 91)	15 (16,5)	
Koronarangiografie		0,092
Signifikante Stenose (n= 38)	16 (42,1)	
Negativ (n= 20)	4 (20)	

Tabelle 8 Prädiktive Aussagefähigkeit kardiologischer Untersuchungen in Bezug auf kardiale Ereignisse bei Nierentransplantationskandidaten (signifikante Variablen fett gedruckt)

Evaluationsmethode	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiver Prädiktiver Wert (%)	Negativer Prädiktiver Wert (%)
Risikostratifizierung	95	31	20	97
Auswertbare 12-EKG-Fahrradergometrie	50	84	11	98
Auswertbare Stressechokardiografie	32	85	35	84
Koronarangiografie	80	42	42	80

Tabelle 9 Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert der eingesetzten Screeningverfahren für kardiovaskuläre Ereignisse nach Listung zur Nierentransplantation

4.7 Nicht-invasive Stressuntersuchungen und Risikostratifizierung (RS) als Prädiktoren einer Koronarstenose

Als Referenzuntersuchung zur Detektion einer koronaren Herzerkrankung wurde die Koronarangiografie herangezogen. Insgesamt hatten 58 Patienten eine Herzkatheteruntersuchung, von denen 55 Hochrisiko-Patienten und 3 Niedrigrisiko-Patienten waren. 38 dieser Patienten, alle in der Hochrisiko-Gruppe, hatten in der Koronarangiografie einen Nachweis einer relevanten Koronarstenose. Von den 115 Patienten, die fahrradergometrisch untersucht wurden, hatten lediglich 20 (17,4 %) zusätzlich eine Herzkatheteruntersuchung. Dabei wurde bei 5 von 8 Patienten mit positivem Ischämienachweis eine Stenose nachgewiesen (62,5 %) und bei 7 von 12 Patienten (58,3 %) mit negativem Testergebnis wurde ebenfalls eine Stenose diagnostiziert.

31 von 122 Patienten (25,4 %) mit Stressechokardiografie erhielten zusätzlich eine Koronarangiografie, wobei in 12 von 20 Fällen (60 %) mit positivem Ischämienachweis in der Koronarangiografie eine Koronarstenose detektiert wurde. Von den 11 Patienten mit negativer Stressechokardiografie hatten 8 (72,7 %) dennoch einen Stenosen-Nachweis in der Herzkatheteruntersuchung.

Dabei zeigte bis auf die Risikostratifizierung ($p= 0,014$) keine der Untersuchungen eine Assoziation zu einer relevanten Koronarstenose in der Herzkatheteruntersuchung.

Bezüglich der Fähigkeit der Vorhersage einer relevanten Koronarstenose zeigten die Risikostratifizierung und die EKG-Fahrradergometrie eine 100 % Quote an richtig erkannten Patienten mit Koronarstenose bei lediglich geringer Spezifität, d. h., der Erkennung der Patienten, die tatsächlich keine Koronarstenose hatten (16 %, respektive 25 %).

Aufgrund der geringen Kohortengrößen sind diese Ergebnisse allerdings nur sehr eingeschränkt interpretierbar (Siehe Tabelle 11).

Evaluationsmethode	Stenose in Herzkatheter (%)	p Wert
Risikostratifizierung		0,014
Hochrisiko (n= 55)	38 (69,1)	
Niedrigrisiko (n= 3)	0 (0)	
12-EKG-Fahrradergometrie		0,236
Positiv (n= 8)	5 (62,5)	
Negativ (n= 1)	0 (0)	
Stressechokardiografie		0,454
Positiv (n= 20)	12 (60)	
Negativ (n= 8)	6 (75)	

Tabelle 10 Prädiktive Aussagefähigkeit kardiologischer Untersuchungen in Bezug auf eine relevante angiografisch-nachgewiesene Koronarstenose bei Nierentransplantationskandidaten (n= Anzahl, signifikante Variablen fett gedruckt)

Evaluationsmethode	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiver Prädiktiver Wert (%)	Negativer Prädiktiver Wert (%)
Risikostratifizierung	100	16	70	100
12-EKG-Fahrradergometrie	100	25	63	100
Stressechokardiografie	67	20	60	25

Tabelle 11 Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert der eingesetzten Screeningverfahren für koronare Herzkrankheit bei Evaluation zur Nierentransplantations-Warteliste

4.8 Prädiktiver Wert klinischer Parameter für kardiovaskuläre Ereignisse nach Transplantationslistung mittels univariater und multivariater Cox Regressionsanalyse

Mittels Cox Regressionsanalyse wurde ein Zusammenhang von verschiedenen Parametern und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nach Listung auf der Nierentransplantations-Warteliste untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst. In der univariaten Analyse waren die Parameter Hochrisiko-Patient, Alter, Raucher/Ex-Raucher, Diabetes mellitus, KHK in Eigenanamnese, Apoplex in Eigenanamnese, pAVK, Dialysedauer vor Aufnahme auf die Warteliste und ein positiver nicht-invasiver Stresstest assoziiert mit einem kardiovaskulärem Ereignis in der Nachbeobachtungsperiode (Tabelle 12).

Eine in der Koronarangiografie nachgewiesene signifikante Koronarstenose ($p= 0,039$) war in den 58 koronarangiografierten Patienten in der univariaten Analyse mit vermehrten kardiovaskulären Ereignissen nach Transplantlistung assoziiert, nicht jedoch eine folgende kardiale Interventionsmaßnahme ($p= 0,202$).

Ebenfalls nicht signifikant waren BMI ($p= 0,153$), Geschlecht ($p= 0,335$), eine vorherige Nierentransplantation ($p= 0,694$) und eine echokardiografisch nachgewiesene linksventrikuläre Hypertrophie ($p= 0,735$).

6 Parameter, die in der univariaten Analyse hochsignifikant waren, wurden in ein rückwärtsgerichtetes Cox Regressionsmodell eingebunden. Diese Parameter waren Alter, Diabetes mellitus, KHK in Eigenanamnese, Apoplex in Eigenanamnese, pAVK in Eigenanamnese sowie Dialysedauer vor Aufnahme auf die Warteliste. Dabei zeigten die Parameter KHK in Eigenanamnese ($p= 0,042$), Apoplex in Eigenanamnese ($p= 0,018$) sowie Alter ($p= 0,003$) und Dialysedauer vor Listung ($p= 0,004$) statistische Signifikanz (Tabelle 12).

<u>Variable</u>	<u>Univariate Analyse</u>		<u>Multivariate Analyse</u>	
	p Wert	HR (95 % CI)	p Wert	HR (95 % CI)
Hochrisiko (Ja/Nein)	0,004	8,16 (1,97-33,79)		
Alter (Jahre)	<0,001	1,05 (1,03-1,08)	0,003	1,05 (1,02-1,08)
Vorherige Nierentx.(Ja/Nein)	0,694	1,16 (0,55-2,43)		
Rauchen/Exraucher (Ja/Nein)	0,021	2,10 (1,12-3,93)		
Männlich (Ja/Nein)	0,335	1,41 (0,70-2,80)		
Diabetes (Ja/Nein)	0,002	2,61 (1,41-4,85)		
KHK in Eigenanamnese (Ja/Nein)	<0,001	4,32 (2,30-8,08)	0,042	2,086 (1,03-4,24)
Apoplex in Eigenanamnese (Ja/Nein)	<0,001	4,94 (2,07-11,77)	0,018	2,96 (1,20-7,31)
pAVK in Eigenanamnese (Ja/Nein)	<0,001	4,20 (2,13-8,28)		
LV-Hypertrophie laut Echo Befund (Ja/Nein)	0,735	0,87 (0,38-2,00)		
BMI (kg/m ²)	0,153	0,95 (0,88-1,02)		
Dialysedauer vor WL (Monate)	0,001	1,01 (1,00-1,01)	0,004	1,01 (1,00-1,01)
Nicht-invasiver Stress-test positiv (Ja/Nein; n= 154)	0,018	2,79 (1,19-6,53)		
Intervention (Stent od. ACVB) (Ja/Nein; n= 58)	0,202	1,78 (0,74-4,29)		
Koronarstenose in Koronarangiografie (Ja/Nein; n= 58)	0,039	1,49 (1,02-2,17)		

Tabelle 12 Univariate und multivariate Cox Regression Überlebensanalysen für kardi-ovaskuläre Ereignisse nach Listung zur Nierentransplantation (n= Anzahl, signifikante Variablen fett gedruckt, (HR) Hazard Ratio, (CI) Konfidenzintervall)

4.8.1 Hochrisiko-Status

Tabelle 2 zeigt, dass in dieser Arbeit Hochrisiko-Patienten definitionsgemäß bei Evaluationsbeginn signifikant schlechtere klinische Ausgangsparameter haben als Niedrigrisiko-Patienten. Sie waren signifikant älter (54 Jahre) als in der Niedrigrisiko-Gruppe (36,3 Jahre) und bereits vor Aufnahme auf die Warteliste deutlich länger dialysepflichtig ($30,8 \pm 45,3$ Monate gegen $15,2 \pm 27,3$ Monate ($p < 0,001$)). Die 39 kardiovaskulären Ereignisse in der Hochrisikogruppe traten nach durchschnittlich $25,7 \pm 19,8$ Monaten auf, während die 2 kardiovaskulären Ereignisse der Niedrigrisiko-Gruppe erst nach $45,5 \pm 12$ Monaten auftraten. Die durchschnittliche Zeit für alle 41 Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis bis zum ersten Ereignis betrug $27,6 \pm 19,6$ Monate. Hochrisiko-Patienten hatten in der univariaten Cox-Regression ein 8,16-fach erhöhtes Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis im Nachbeobachtungszeitraum zu erleiden ($p = 0,004$; Tabelle 12).

Abbildung 2 zeigt die kardiovaskuläre ereignisfreie Überlebenszeit in der Nachbeobachtungsperiode.

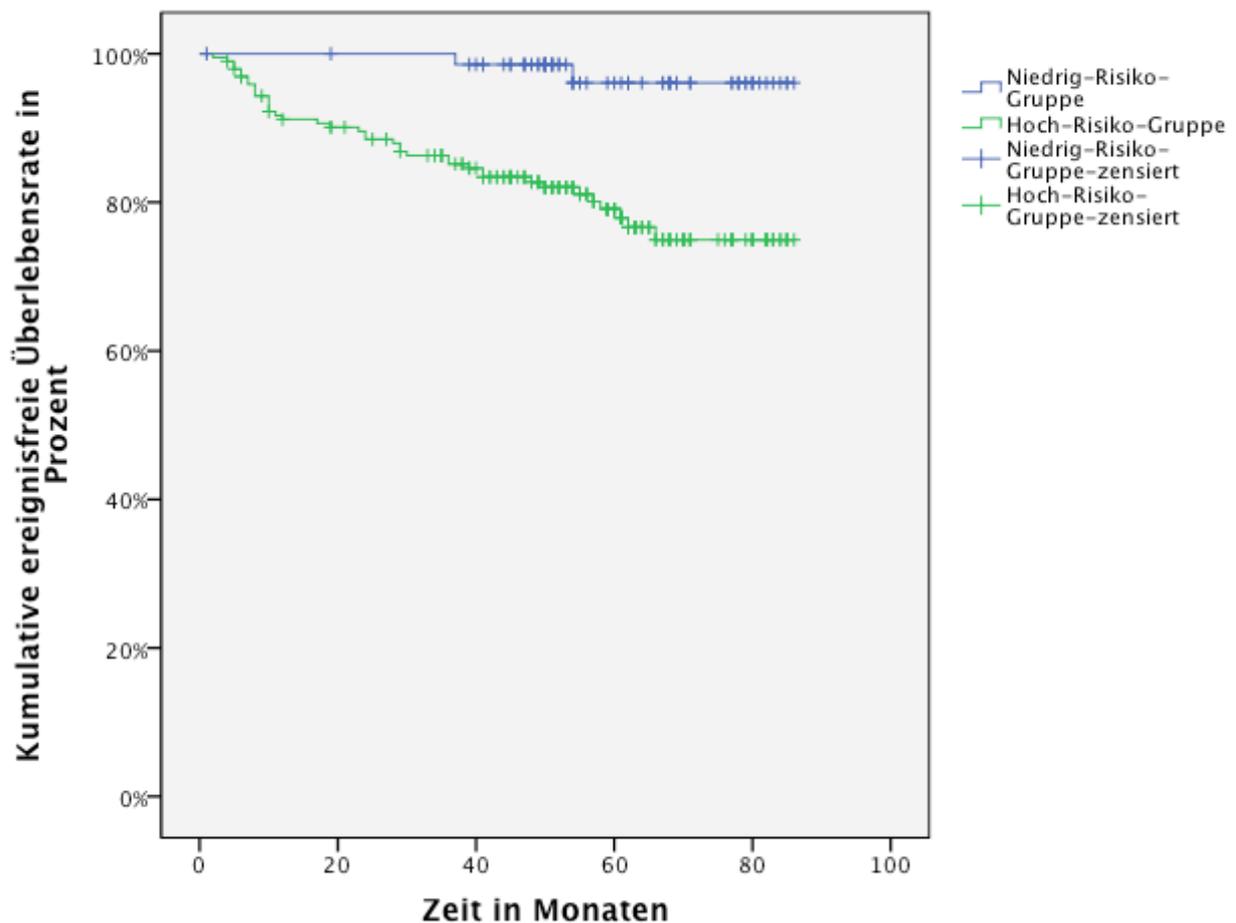


Abbildung 2 Kaplan-Meier Überlebenskurven: Ereignisfreies Überleben in Monaten im Vergleich Hochrisiko- versus Niedrigrisiko-Gruppe, zensiert für kardiovaskuläre Ereignisse (Mittlere Zeit bis 1. kardiovaskuläres Ereignis in Monaten $25,7 \pm 19,8$ vs. $45,5 \pm 12$; Log-Rank Test $p=0,001$)

4.8.2 Diabetes mellitus

Kardiovaskuläre Erst-Ereignisse bei ($n= 18$) Patienten mit Diabetes mellitus traten durchschnittlich $24,2 \pm 21,4$ Monate nach Listung auf, bei Patienten ohne Diabetes mellitus ($n= 23$) nach $28,6 \pm 18,8$ Monaten ($p= 0,002$ Cox-Regression; Tabelle 12). Das Risiko ein kardiovaskuläres Event zu erleiden, war für Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern in der univariaten Analyse 2,61-fach erhöht (Tabelle 12). Eine graphische Darstellung findet sich in Abbildung 3.

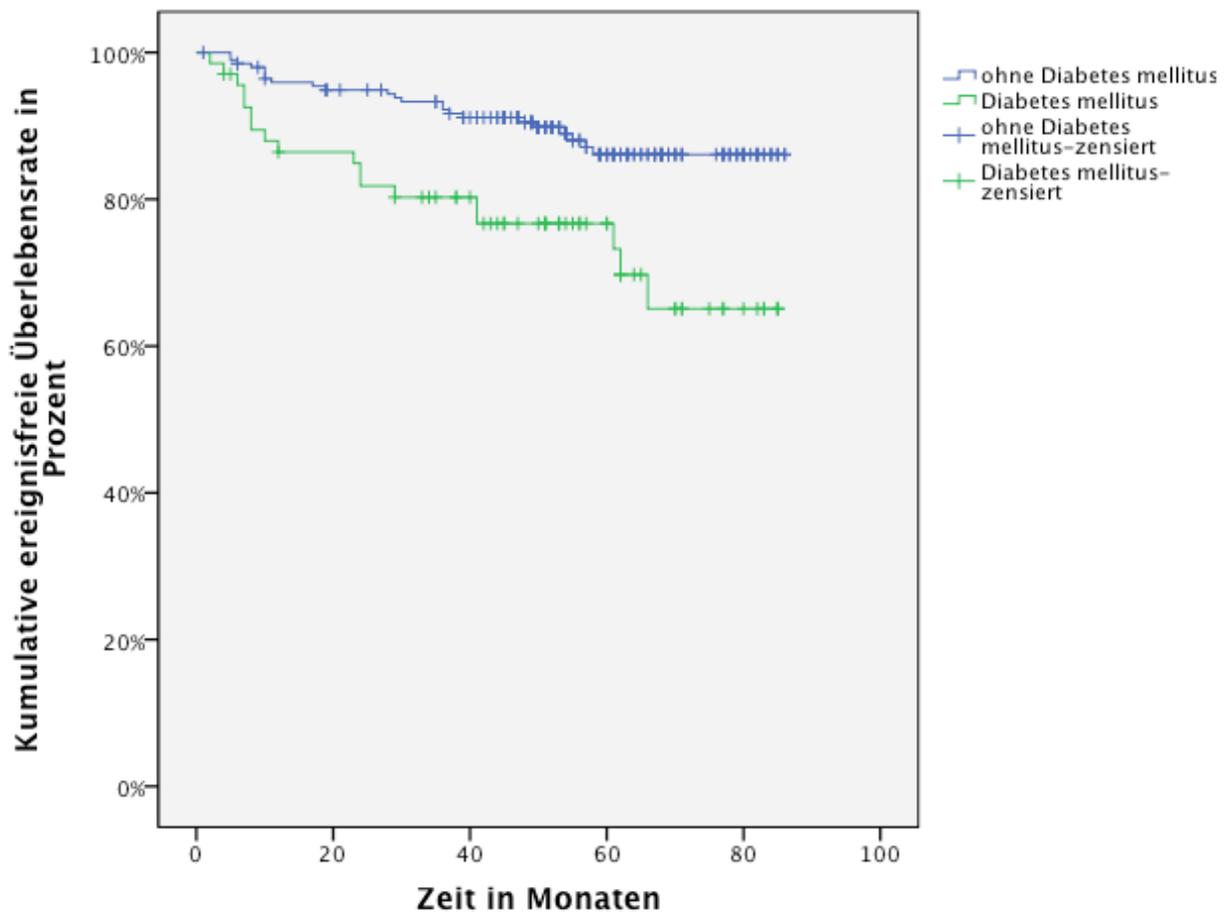


Abbildung 3 Kaplan-Meier Überlebenskurven: Ereignisfreies Überleben in Monaten, Vergleich Diabetes mellitus (DM) versus kein Diabetes mellitus, zensiert für kardiovaskuläre Ereignisse (Mittlere Zeit bis 1. kardiovaskuläres Ereignis in Monaten $24,2 \pm 21,4$ vs. $28,6 \pm 18,8$; Log-Rank Test $p=0,001$)

4.8.3 KHK in Eigenanamnese vor Aufnahme auf die Warteliste

Im Vergleich zu Patienten, die bei Evaluation für die Nierentransplantationswarteliste noch keine nachweisbare koronare Herzkrankheit hatten, bestand ein signifikant höheres Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis in der Nachbeobachtungsperiode zu erleiden ($p < 0,001$). Durchschnittlich traten kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit vorbestehender KHK ($n=17$) nach $25,8 \pm 19,4$ Monaten, ohne KHK ($n=24$) nach $27,3 \pm 20,6$ Monaten auf. Das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, war bei Patienten mit vorbestehender KHK univariat 4,32-fach erhöht (Tabelle 12).

Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 dargestellt.

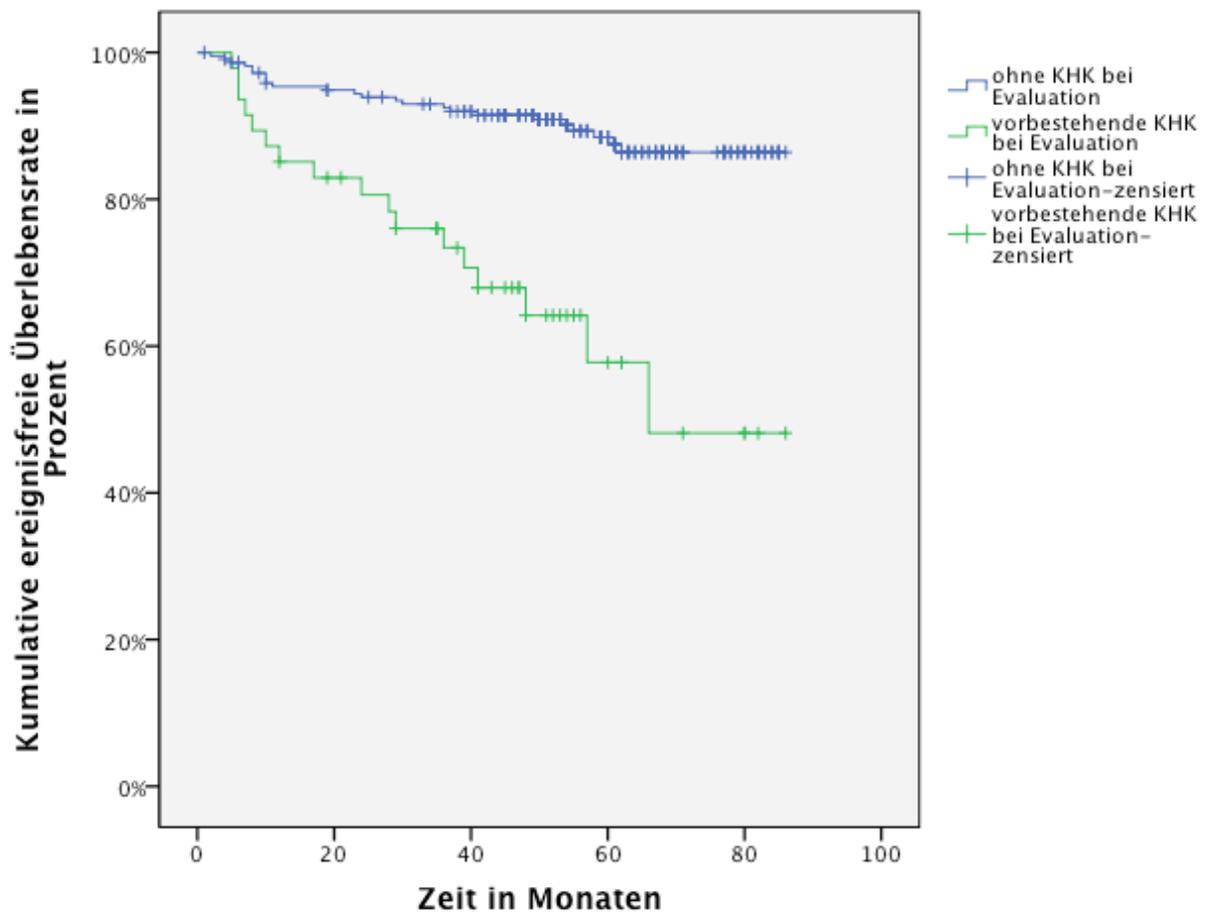


Abbildung 4 Kaplan-Meier Überlebenskurven: Ereignisfreies Überleben in Monaten, Vergleich KHK in Eigenanamnese bei Evaluation versus keine KHK bei Evaluation, zensiert für kardiovaskuläre Ereignisse (Mittlere Zeit bis 1. kardiovaskuläres Ereignis in Monaten $25,8 \pm 19,4$ vs. $27,3 \pm 20,6$; Log-Rank Test $p < 0,001$)

4.8.4 Apoplex in Eigenanamnese vor Aufnahme auf die Warteliste

In dieser Arbeit bestand für Patienten mit vorbestehendem Apoplex bei Evaluation für die Nierentransplantationswarteliste in der univariaten Analyse ein 4,94-fach erhöhtes Risiko, im Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis zu erfahren ($p < 0,001$). 11 von 267 Patienten hatten bei Evaluation einen Zustand nach Apoplex (4,1 %). Von diesen 11 erlitten 6 ein kardiovaskuläres Ereignis. Im Verlauf erfolgte dieses durchschnittlich nach $31,5 \pm 26,7$ Monaten, während kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten ohne Apoplex nach $25,8 \pm 18,8$ Monaten auftraten. (Tabelle 12).

Eine graphische Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abbildung 5.

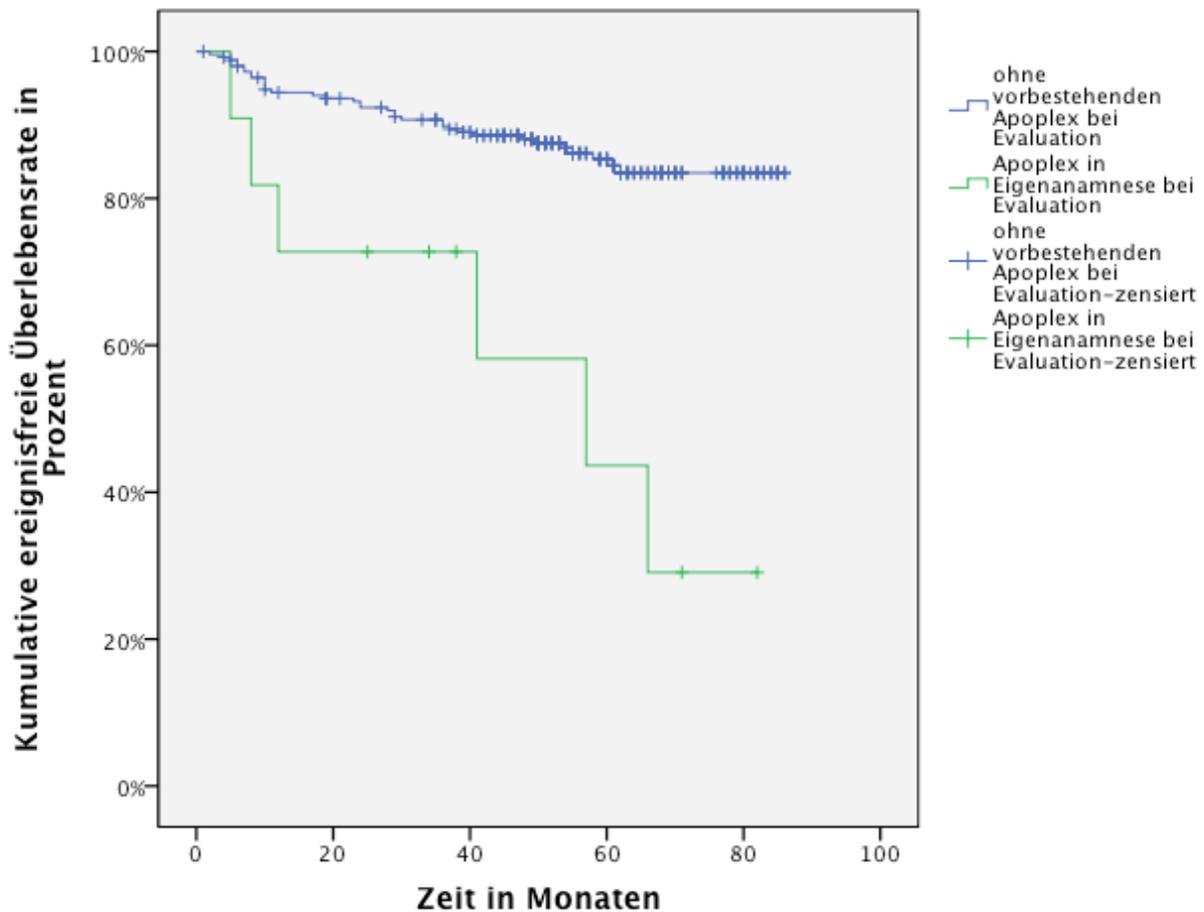


Abbildung 5 Kaplan-Meier Überlebenskurven: Ereignisfreies Überleben in Monaten, Vergleich Apoplex in Eigenanamnese bei Evaluation versus keinen Apoplex bei Evaluation, zensiert für kardiovaskuläre Ereignisse (Mittlere Zeit bis 1. kardiovaskuläres Ereignis in Monaten $31,5 \pm 26,7$ vs. $25,8 \pm 18,8$; Log-Rank Test $P < 0,001$)

4.8.5 PAVK in Eigenanamnese vor Aufnahme auf die Warteliste

Insgesamt bestand bei 31 Patienten (11,6 %) bei Evaluation eine vorbestehende pAVK. 12 dieser Patienten erlitten ein Ereignis in der Nachbeobachtungszeit. PAVK in der Eigenanamnese erhöhte statistisch das Risiko für ein Ereignis um das 4,20-fache in der univariaten Analyse. Patienten mit pAVK erlitten signifikant häufiger ein kardiovaskuläres Ereignis als Patienten ohne vorbestehende pAVK ($p < 0,001$). Durchschnittliche Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis betrug $23,4 \pm 18,3$ Monate gegenüber $28 \pm 20,6$ Monate bei Patienten ohne pAVK (siehe Abbildung 6). Das Risiko, ein kardio-

kuläres Ereignis zu erleiden, war bei Patienten mit vorbestehender pAVK in der univariaten Analyse 4,2-fach erhöht (Tabelle 12).

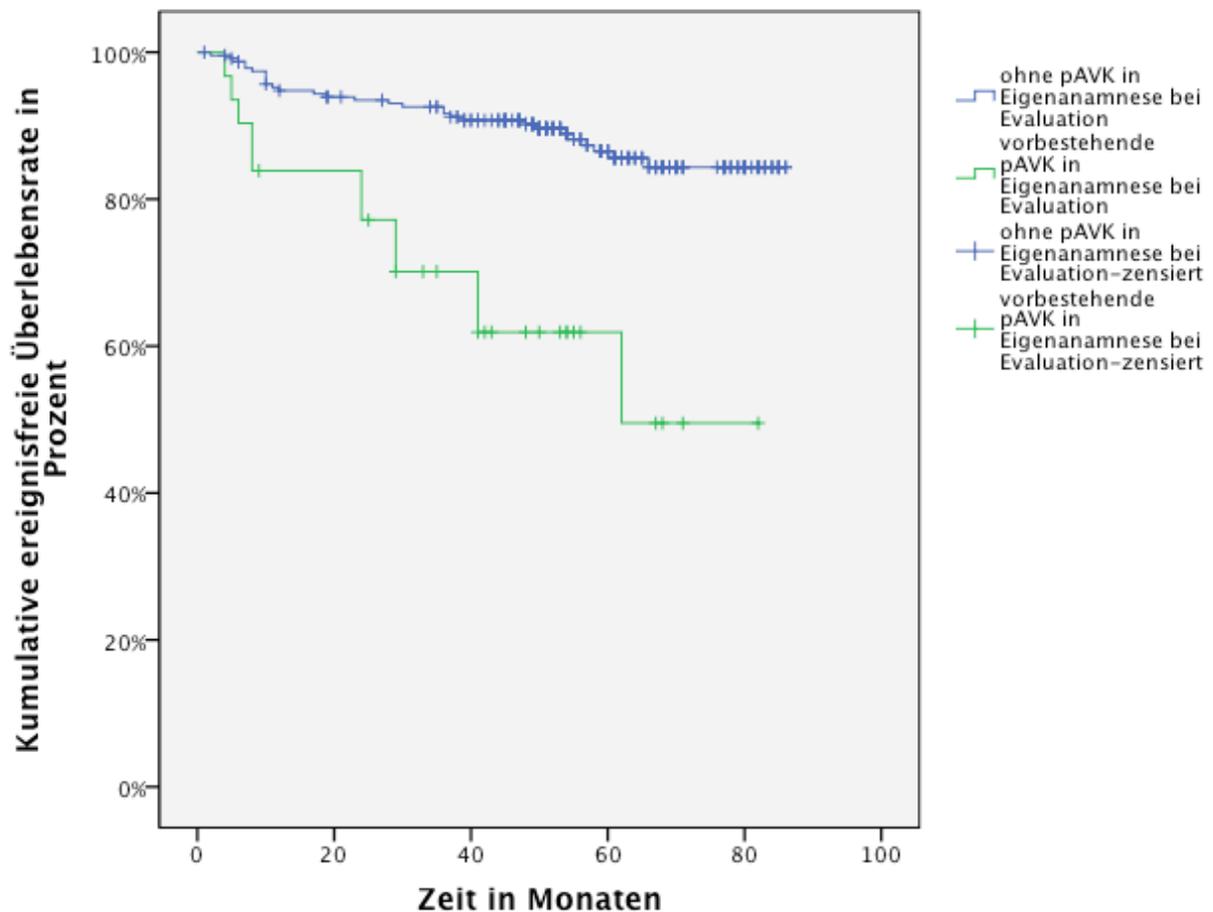


Abbildung 6 Kaplan-Meier Überlebenskurven: Ereignisfreies Überleben in Monaten, Vergleich pAVK in Eigenanamnese bei Evaluation versus keine pAVK bei Evaluation, zensiert für kardiovaskuläre Ereignisse (Mittlere Zeit bis 1. kardiovaskuläres Ereignis in Monaten $23,4 \pm 18,3$ vs. $28 \pm 20,6$; Log-Rank Test $p < 0,001$)

4.8.6 Rauchen

Bei Evaluation für die Warteliste waren 117 Patienten aktive oder ehemalige Raucher. 150 Patienten waren Nie-Raucher. Insgesamt 25 Raucher/Ex-Raucher erlitten ein kardiovaskuläres Ereignis im Verlauf. Raucher hatten in der univariaten Analyse ein 2,1-fach erhöhtes Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (Tabelle 12).

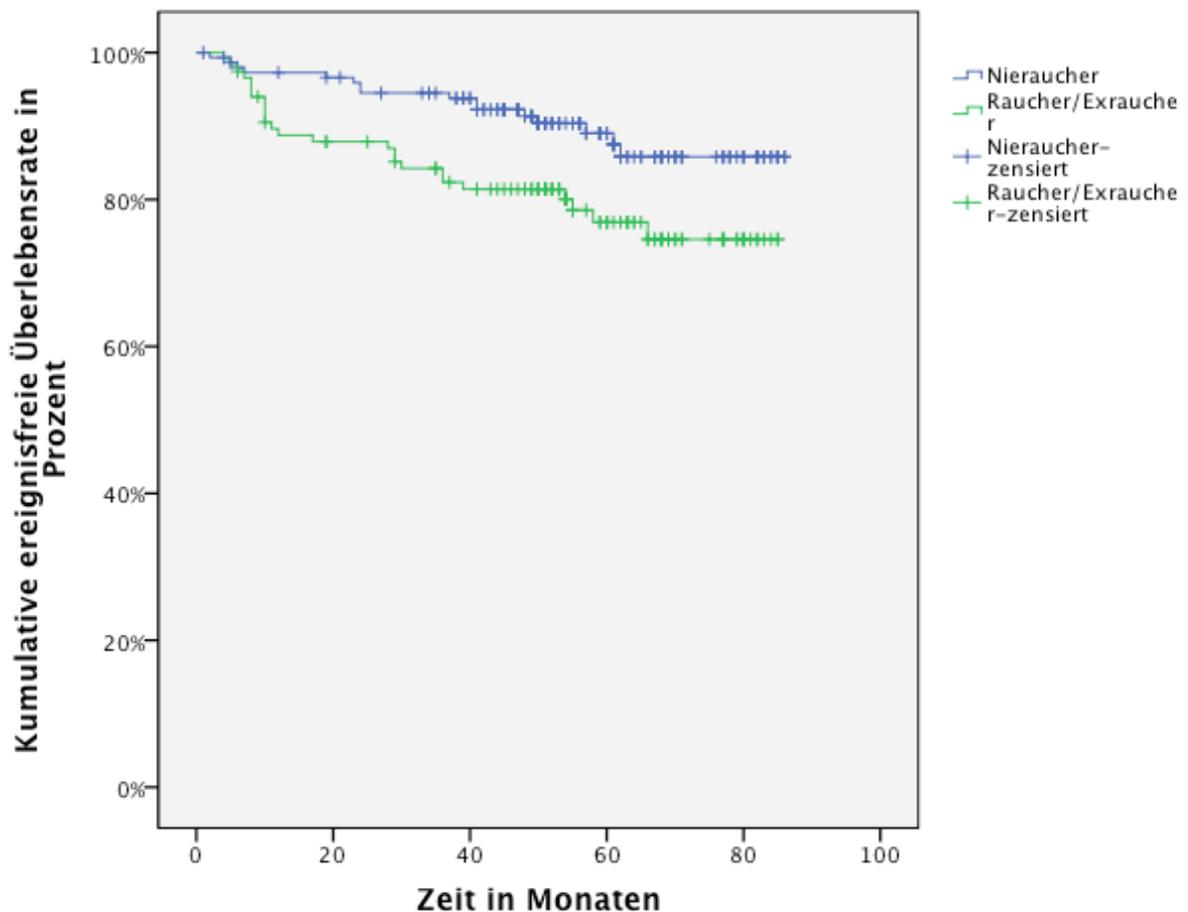


Abbildung 7 Kaplan-Meier Überlebenskurven: Ereignisfreies Überleben in Monaten, Vergleich Raucher/Ex-Raucher bei Evaluation versus Nie-Raucher, zensiert für kardiovaskuläre Ereignisse (Mittlere Zeit bis 1. kardiovaskuläres Ereignis in Monaten $23,4 \pm 19$ vs. $31,7 \pm 20,7$; Log-Rank Test $p = 0,018$)

4.8.7 Nicht-invasiver Stresstest bei Evaluation

154 Patienten erhielten im Rahmen der Evaluation mindestens eine gültige nicht-invasive Stressuntersuchung, wobei sich bei 28 Patienten eine Ischämie zeigte. Ein positiver Stresstest erhöhte um das 2,79-fache das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden ($p = 0,018$, Tabelle 12). Es hatten 8 Patienten mit positivem Stresstest ein kardiovaskuläres Ereignis im Verlauf, durchschnittlich $28 \pm 26,2$ Monate nach Aufnahme auf die Warteliste versus $28,3 \pm 18,4$ Monate bei Patienten mit negativem Stresstest.

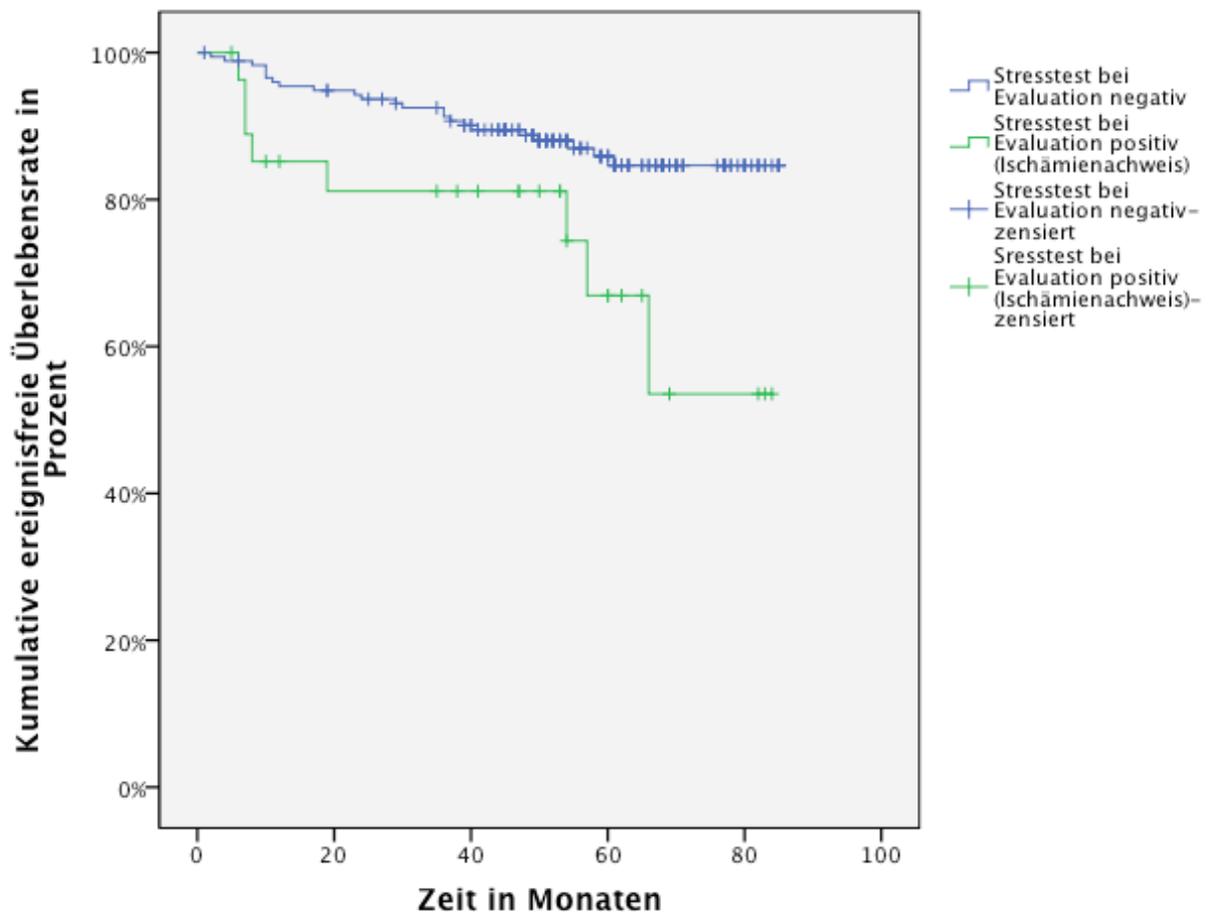


Abbildung 8 Kaplan-Meier Überlebenskurven: Ereignisfreies Überleben in Monaten, Vergleich positiver Stresstest bei Evaluation versus negativer Stresstest, zensiert für kardiovaskuläre Ereignisse (Mittlere Zeit bis 1. kardiovaskuläres Ereignis in Monaten $28 \pm 26,2$ vs. $28,3 \pm 18,4$; Log-Rank Test $p= 0,013$)

4.8.8 Koronarangiografie bei Evaluation

Bei den 58 Patienten, die eine koronarangiografische Untersuchung vor Aufnahme auf die Nierentransplantationswarteliste erhielten, wurde bei 38 (65,5 %) eine signifikante Koronarstenose nachgewiesen. 16 dieser Patienten erlitten im Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis (42,1 %). Bei 4 von 20 Patienten, die einen negativen Koronarangiografiebefund hatten, wurde im Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis verzeichnet (20 %). Ein positiver Koronarangiografiebefund war in der univariaten Analyse signifikant mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ($p= 0,039$, Tabelle 12). Patienten mit einer Koronarstenose in der Angiografie hatten im Vergleich zur Restpopulation ein 1,49-fach

erhöhtes Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Mittlere Zeit bis zum 1. kardiovaskulären Ereignis in Monaten betrug $24,5 \pm 20,7$ bei KHK-Nachweis gegen $37 \pm 26,4$ ohne KHK-Nachweis.

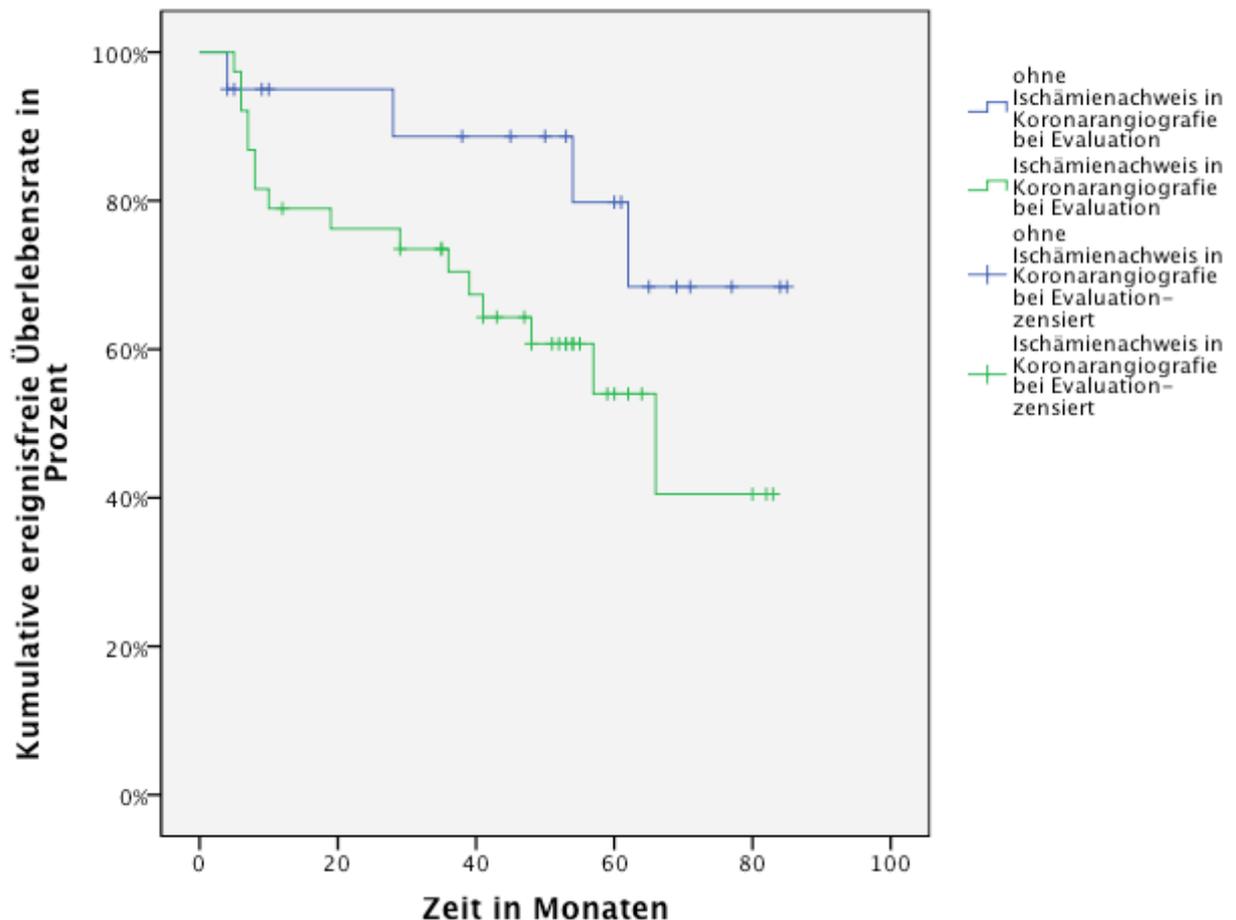


Abbildung 9 Kaplan-Meier Überlebenskurven: Ereignisfreies Überleben in Monaten, Vergleich KHK-Nachweis in Koronarangiografie bei Evaluation versus ohne KHK-Nachweis in Koronarangiografie, zensiert für kardiovaskuläre Ereignisse (Mittlere Zeit bis 1. kardiovaskuläres Ereignis in Monaten $24,5 \pm 20,7$ vs. $37 \pm 26,4$; Log-Rank Test $p= 0,097$)

4.8.9 Koronarangiografische Intervention versus konservative Therapie

Bei den 38 Patienten mit positivem Koronarstenosen-Nachweis im Herzkatheter wurde in 18 Fällen (47,4 %) eine Interventionsmaßnahme im Sinne eines kardialen Stents oder eines ACVB durchgeführt. Ein Patient erhielt einen ACVB bei hochgradiger Stenose der linken Koronararterie ohne vorherige PTCA. Bei den anderen 17 Patienten konnten insgesamt 29 Koronarstenosen festgestellt werden, die mittels PTCA und 29 Stents (4

DES und 25 BMS) versorgt wurden. Alle anderen Patienten wurden konservativ behandelt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der interventionellen gegen die konservative Therapie in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse ($p=0,202$). Patienten mit interventioneller Maßnahme hatten ein 1,78-fach erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis. Das erste Ereignis trat im Durchschnitt bei diesen Patienten nach $26,4 \pm 24,4$ Monaten auf, bei Patienten mit konservativer Therapie nach $27,5 \pm 20,6$ Monaten.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 dargestellt.

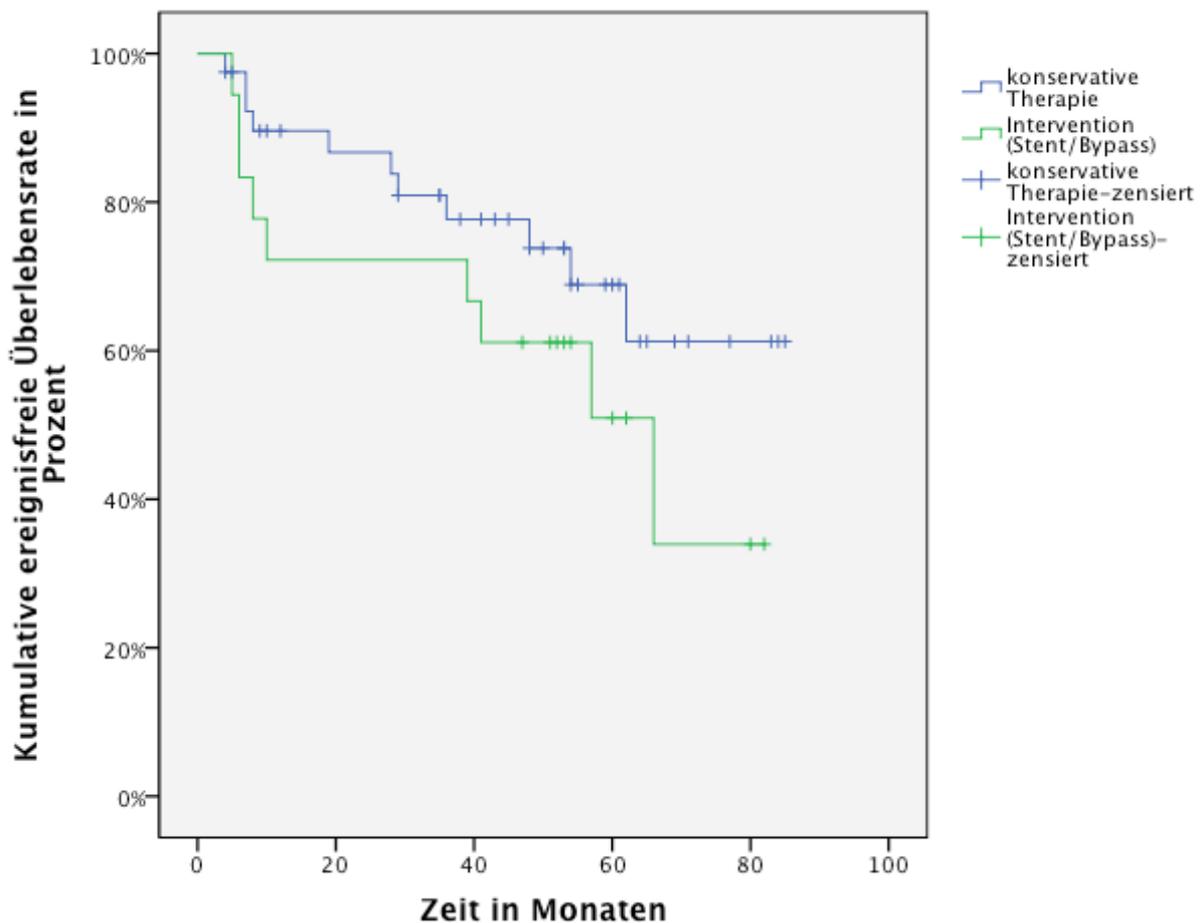


Abbildung 11 Kaplan-Meier Überlebenskurven: Vergleich interventionelle Koronarangiografie bei Evaluation versus konservative Therapie nach Koronarangiografie, zensiert für kardiovaskuläre Ereignisse (Mittlere Zeit bis 1. kardiovaskuläres Ereignis in Monaten $26,4 \pm 24,4$ vs. $27,5 \pm 20,6$; Log-Rank Test $p=0,195$)

4.9 Charakteristika hochgradiger Koronarstenosen und koronarangiografischer Revaskularisationen als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse nach Intervention

4.9.1 Charakteristika hochgradiger Koronarstenosen

Bei 58 von 267 Patienten wurde im Rahmen des Evaluationsprozederes eine Koronarangiografie durchgeführt. Bei 18 dieser Patienten entschied der durchführende Kardiologe, dass eine Revaskularisierungsmaßnahme indiziert sei. Ein Patient wurde aufgrund einer Hauptstammstenose direkt einer Bypass-Operation zugeführt, ohne Versuch einer PCI. Bei den anderen 17 Patienten wurden insgesamt 29 Stenosen interventionell mittels PCI und Stentimplantation behandelt. Tabelle 13 zeigt einen Vergleich dieser Patienten, unterteilt in Patienten mit folgendem kardiovaskulärem Ereignis und ereignisfreien Patienten. Zwischen den Gruppen zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der Stenosen, des Kalzifizierungsgrades der Stenosen noch der betroffenen Koronargefäße. Demgegenüber hatten Patienten mit folgendem kardiovaskulärem Ereignis signifikant häufiger langstreckige Läsionen ($> 2\text{cm}$, $p= 0,029$) sowie diffus sklerosierte Läsionen ($p= 0,043$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Variable	Patienten ohne CV Ereignis (n= 8)	Patienten mit CV Ereignis (n= 9)	p Wert
Läsionen, Gesamt	12	17	
Stenosiertes Gefäß (>2 cm)			0,741
LAD	6	7	
LCX	3	6	
RCA	3	3	
Venentransplantat	0	1	
AHA/ACC Läsions-Typ			0,255
A	1	2	
B1	4	1	
B2	4	6	
C	3	8	
TIMI Fluss Rate vor PCI			0,678
Grad 0	1	1	
Grad 2	0	1	
Grad 3	11	15	
Langstreckige Läsion (>2 cm)	4	13	0,029
Ostiale Läsion	2	7	0,234
Kalzifizierung			0,988
ohne	4	6	
mittelgradig	6	8	
schwere	2	3	
Diffuse Läsion	1	8	0,043

Tabelle 13 Vergleich interventioneller Koronarangiografie-Charakteristika bei Nierentransplantationskandidaten mit und ohne kardiovaskuläre (CV) Ereignisse in der Nachbeobachtungsperiode (signifikante Variablen fett gedruckt)

4.9.2 Charakteristika der koronarangiografischen Interventionen

Tabelle 14 zeigt charakteristische Besonderheiten der kardialen Interventionen im Vergleich von Patienten mit versus ohne kardiovaskuläres Ereignis im Verlauf. Dabei zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die interventionelle Erfolgsrate lag in der Gesamtpopulation bei 93,1 %. In den ersten 30 Tagen nach PCI hatten 2 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis, wobei ein Patient 25 Tage nach primärer PCI eine In-Stent-Restenose hatte und somit eine erneute Intervention durchgeführt werden musste und im zweiten Fall ein Patient 5 Tage nach PCI eine akute Stentthrombose erlitt. Dadurch sank die Erfolgsrate der Intervention auf 86,2 %.

Variable	Patienten ohne CV Ereignis (n= 8)	Patienten mit CV Ereignis (n= 9)	p Wert
Läsionen, Gesamt	12	17	
Anzahl Läsionen pro Patient			0,590
1	5	4	
2	2	2	
3	1	3	
Durschnittl. Anzahl Stents pro Patient (Bandbreite)	1,5 (0-3)	1,89 (1-5)	0,618
Stentlänge (mm) (Median, Bandbreite)	16 (8-32)	23 (13-32)	0,263
Postdilatation	3	8	0,273
TIMI Flusrate post PCI			0,414
Grad 0	1	0	
Grad 3	11	17	
Rotablator	0	3	0,246
CTO	1	1	1,000
Durschnittl. Kontrastvol. pro Patient (Bandbreite)	243 (150-370)	300 (220-490)	0,200
DES	3	1	0,279
BMS	9	16	0,365
Direktes Stenting	5	5	0,694
Angiografischer Erfolg	11/12 (91,7 %)	16/17 (94,1 %)	
Prozeduraler Erfolg	11/12 (91,7 %)	14/17 (82,4 %)	

Tabelle 14 Eigenschaften koronarangiografischer Interventionsmaßnahmen bei Nierentransplantationskandidaten mit und ohne kardiovaskuläre (CV) Ereignisse in der Nachbeobachtungsperiode

5 Diskussion

5.1 Einleitung

Die terminale Niereninsuffizienz und ihre Behandlung besitzen eine große medizinische und gesundheitsökonomische Relevanz [6]. In Deutschland wurden im Jahr 2006 66508 Patienten dialysiert, was im Bundesdurchschnitt 808 Dialysepatienten pro eine Million Einwohner bedeutet. Insgesamt stieg die Prävalenz von 1997 bis 2006 durchschnittlich jährlich um 4,4 % und die Inzidenz um 5,1 % [10]. Die Nierentransplantation ist bei geeigneten terminal niereninsuffizienten Patienten in Bezug auf Lebensqualität und Verbesserung der Überlebensraten das Behandlungsverfahren der Wahl [1]. In Deutschland wurden im Jahr 2006 2776 Nierentransplantationen durchgeführt, wobei die durchschnittliche Wartezeit 40 Monate betrug [10]. In den Jahren 2002 bis 2011 ist die Zahl der Nierentransplantationen in Deutschland relativ konstant geblieben, wobei die absolute Zahl im Jahr 2011 (2850 Nierentransplantationen) im Vergleich zum Vorjahr sogar um 87 Transplantationen abnahm. Jährlich übersteigt die Zahl an Neuanmeldungen für eine Nierentransplantation die Zahl an tatsächlich durchgeführten Transplantationen (2011: 3795 Neuanmeldungen). Insgesamt liegt die Zahl der aktiv auf eine Niere wartenden Patienten in Deutschland konstant bei circa 8000 Patienten [55]. Die Zunahme der Prävalenz der Erkrankung in Kombination mit einer demografischen Beeinflussung (Verschiebung des Altersmedians nach oben), einer nur begrenzten Verfügbarkeit passender Spenderorgane und damit verbundener Verlängerung der Wartezeit zwischen Evaluation und Organspende führt zu einer Verschärfung des Problems [6]. Die Verlängerung der Warteperiode auf eine Spenderniere und das zunehmend höhere Lebensalter der Nierentransplantationskandidaten bedeuten für die Transplantationsmedizin unter anderem eine Zunahme an Mortalität und Komorbiditäten [104]. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind bei terminal niereninsuffizienten Patienten vor und nach einer Nierentransplantation die wichtigste Ursache für Mortalität und Morbidität [6]. Aufgrund eines sinkenden Organangebotes bei steigender Nachfrage und der Tatsache, dass eine Nierentransplantation das Langzeitüberleben terminal nierenkranker Patienten signifikant verbessern kann [1], stellt die Minimierung der Wartezeit bis zur Transplantation eine große Herausforderung für Patient und Arzt dar. Dem kardiovaskulären Screening vor Aufnahme auf die Nierentransplantations-Warteliste kommt damit eine zentrale Rolle im

Evaluationsprozess zu. Um ein längeres Überleben auf der Warteliste sowie nach einer Transplantation zu ermöglichen, geht es zunächst darum, frühzeitig kardiovaskuläre Hochrisiko-Patienten zu erkennen und die Therapie zu optimieren. Über die beste Strategie bezüglich des kardiovaskulären Screenings gibt es international keine Einigkeit [86], insbesondere nicht zur Evaluationsstrategie bei asymptomatischen Patienten, die einen Großteil der potenziellen Nierentransplantationskandidaten ausmacht [86].

Große randomisierte Studien außerhalb der terminal niereninsuffizienten Population konnten bei stabilen Patienten keinen Vorteil der kardialen Revaskularisation gegenüber alleiniger optimaler medikamentöser Therapie finden [82-83]. Daher blieb auch die Bedeutung nicht-invasiver Stressuntersuchungen bei asymptomatischen Patienten unklar.

In der Literatur werden international Interventionsraten (Angiografie oder Bypass-Operation) von 2,9 % - 9,5 % der für die Nierentransplantations-Warteliste kardial evaluierten Patienten angegeben [18]. Auch in dieser Studie ist die Interventionsrate mit 6,7 % vergleichbar niedrig.

Die Anzahl der retrospektiven Studien, die das kardiovaskuläre Screening von Patienten der Warteliste mit kardiovaskulären Ereignissen im Verlauf korreliert haben, ist begrenzt. Die vorliegenden Arbeiten kommen zum Großteil aus Nord- und Südamerika [12, 23, 47, 61-62, 88-90]. Aufgrund ethnischer Unterschiede ist die Vergleichbarkeit mit der europäischen Bevölkerung eingeschränkt. Zusätzlich ist das Durchschnittsalter der Patienten in vielen Studien aus Nord- und Südamerika zu Beginn des Evaluationsprozesses höher als bei europäischen Studien. Ebenso besteht eine längere Wartezeit für eine Nierentransplantation. Beides sind Faktoren, die eine Rolle für die kardiovaskuläre Prognose und allgemeine Mortalität spielen. Demgegenüber gibt es nur wenige vergleichbare aktuelle Studien aus Europa [3, 91-94].

In dieser Arbeit werden retrospektiv die kardialen Evaluationsuntersuchungen des Nierentransplantationszentrums des Virchow-Klinikums, Charité-Universitätsmedizin Berlin, in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und das Überleben der Patienten nach Listung für eine Nierentransplantation untersucht, um den prognostischen Wert des kardiovaskulären Risikoscreenings und gegebenenfalls folgender Interventionsmaßnahmen zu Beginn des Evaluationsprozesses zu klären.

Im Einzelnen werden im Folgenden die Ergebnisse dieser Arbeit mit der aktuellen Literatur verglichen.

5.2 Patientenkollektiv

In demografischer Hinsicht ist das hier untersuchte Patientenkollektiv mit anderen Studien aus Europa grundsätzlich vergleichbar [3, 24, 91-92] und bietet ein vergleichbares Risikoprofil der eingeschlossenen Patienten. In der italienischen Studie von Leonardi et al. [94] aus Turin sind die Patienten jedoch im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit um circa neun Jahre älter (Durchschnittsalter der Kohorte $58,36 \pm 12,36$) und haben eine längere Dialysezeit vor Aufnahme auf die Warteliste. In dieser Arbeit beträgt diese $26,7 \pm 41,8$ Monate, in der italienischen $70,5 \pm 53,2$ Monate. Das Alter und die Dialysezeit sind jeweils eigenständige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse [24, 91]. Zusätzlich erhöht sich altersbedingt das Risiko, an kardiovaskulär relevanten Komorbiditäten wie Diabetes mellitus zu leiden oder bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten zu haben. Eine ähnliche Problematik besteht in der Vergleichbarkeit zu Studien aus Südamerika [23, 45, 47] und Nordamerika. Zusätzlich bestehen in den Studien aus Süd- und Nordamerika Unterschiede in der ethnischen Zusammensetzung der Kohorten im Vergleich zu den vornehmlich aus hellhäutigen Menschen bestehenden Studien aus Europa. Kasiske et al. [105] zeigten in ihrer Studie, dass das Myokardinfarktrisiko für Schwarze im Vergleich zu hellhäutigen Menschen auf der Warteliste und nach einer Nierentransplantation geringer ist, jedoch nach Transplantation die Risikoreduktion signifikant geringer ist als bei weißen Patienten. Das Gleiche gilt für Hispanoamerikaner. Auf der anderen Seite sind in Studien Unterschiede in der Evaluationspraxis aufgrund der Hautfarbe deutlich geworden. Lentine et al. [61] untersuchten eine Population von 27786 Patienten aus einer Versicherungsdatenbank in den Vereinigten Staaten von Amerika. Dabei fiel auf, dass Schwarze häufiger als Weiße vor einer Nierentransplantation nicht kardial evaluiert wurden und in der Niedrigrisiko-Gruppe ein größeres Risiko hatten, nach Transplantation einen Myokardinfarkt zu erleiden.

5.3 Kardiovaskuläre Evaluationsuntersuchungen

Unterschiede in den verschiedenen internationalen Leitlinien [13-18] zur kardiovaskulären Evaluation bei Transplantationskandidaten bestehen vor allem in der Bewertung der

besten Evaluationsmethode. De Lima et al. [23] sehen die Koronarangiografie als Goldstandard in der Evaluation bei Nierentransplantationskandidaten. Ebenso plädieren Gowdak et al. [47] für eine invasive Diagnostik bei allen kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten unabhängig von der Symptomatik.

Ziel der Risikoevaluation ist es, Hochrisiko-Patienten zu erkennen, die von einer invasiven Prozedur oder einer medikamentösen Therapieoptimierung in Bezug auf ein verbessertes Morbiditäts- und Mortalitäts-Ergebnis profitieren würden. Koronarangiografien führen bei unter 10 % der Nierentransplantationskandidaten zu einer interventionellen Prozedur (PCI oder Bypass-OP) [62], so dass bei routinemäßiger Koronarangiografie viele Patienten unnötig der Gefahr einer interventionellen Maßnahme ausgesetzt werden, beispielsweise in Form einer Kontrastmittel-Nephropathie. Viele Arbeiten versuchen daher, einen passenden Screening-Algorithmus zu entwickeln, um die prognostische Relevanz zu erhöhen [17, 62, 92, 106-107].

Die Empfehlungen zum Evaluationsprotokoll von Nierentransplantationskandidaten der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, sah in den Jahren 2003 - 2006 bezüglich der kardiovaskulären Untersuchungsmethoden so aus, dass jeder Patient ein EKG und eine Echokardiografie erhalten sollte. In Abhängigkeit zum Risikoprofil wurde eine nicht-invasive Stressuntersuchung durchgeführt. Bei positivem Stressuntersuchungsbefund oder einer primär symptomatischen KHK erfolgte eine Herzkatheteruntersuchung. Die Risikostratifizierung erfolgte jeweils anhand der damaligen aktuellen Empfehlungen der „Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 Transplantationsgesetz“ der Bundesärztekammer, in der auf die Empfehlungen der American Society of Transplant Physicians [17] verwiesen wird sowie auf die aktuelle Literatur.

Retrospektiv zeigt diese Arbeit ein effektives Screening-Prozedere in Bezug auf Patienten, die ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten. Von 267 Patienten, die zwischen Januar 2003 und Dezember 2006 evaluiert wurden, erlitten 41 (15,4 %) ein kardiovaskuläres Ereignis im Nachbeobachtungszeitraum. Lediglich 2 Patienten (0,7 %) mit kardiovaskulärem Ereignis hatten retrospektiv betrachtet keine nicht-invasive Stressuntersuchung und/oder Herzkatheteruntersuchung. Diese 2 Patienten wären nach der in dieser Arbeit verwendeten Risikoeinteilung (siehe Abschnitt 5.4) rückblickend bereits initial als Hochrisiko-Patienten anzusehen gewesen und hätten daher zumindest eine nicht-invasive

Stressuntersuchung erhalten müssen. Kritisch zu betrachten ist, nimmt man die in dieser Arbeit angelegten Kriterien bezüglich der Risikoeinteilung der Patienten, dass lediglich 138 von 196 Hochrisiko-Patienten (70,4 %) eine ausbelastete Stressuntersuchung und/ oder eine Herzkatheteruntersuchung hatten. 2 (5,1 %) der 39 Hochrisiko-Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis hatten gar keinen Stresstest oder Herzkatheter, zudem hatten 7/39 (17,9 %) weitere keinen ausbelasteten Stresstest oder Herzkatheter. Ursächlich dafür kann sein, dass der in dieser Arbeit verwendete Risikoalgorithmus für hohes kardiales Risiko zu niedrigschwellig angesetzt wurde, wodurch nur wenige Kriterien vonnöten sind, um als Hochrisiko-Patient eingestuft zu werden. Allerdings bestand bei den 9 Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis, die lediglich eine kardiologische Basisdiagnostik erhielten, ohne intensivierete kardiologische Untersuchung, lediglich bei 2 Patienten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung. Einer wurde im Verlauf von der Transplantationswarteliste abgemeldet. Alle anderen hatten als Risikofaktoren lediglich ein Alter über 50 Jahre sowie arterielle Hypertonie kombiniert mit Diabetes mellitus (n= 6) und Raucherstatus (n= 1). Es ist weiterhin nicht auszuschließen, dass Patienten bei Evaluation externe Untersuchungsbefunde vorgelegt haben und diese nicht in der Datenbank oder den Akten vermerkt wurden. Da der Risiko-Algorithmus in dieser Arbeit retrospektiv angelegt wurde und es bis dato keine einheitlichen Leitlinien zur kardialen Diagnostik bei Nierentransplantationskandidaten gibt, ist im Detail nicht abschließend zu klären, welche individuellen Entscheidungen bei diesem Patientenkollektiv zu der jeweiligen Diagnostik führte. Letztendlich oblag dies der klinischen Einschätzung der behandelnden Nephrologen und Kardiologen, wobei die Gründe nicht durchgängig dokumentiert wurden. Dennoch bleibt hervorzuheben, dass die 58 Hochrisiko-Patienten, die kein adäquates Screening, d.h. keinen ausbelasteten Stresstest und/oder Koronarangiografie erhielten, eine nichtsignifikant niedrigere Rate an kardiovaskulären Ereignissen aufwiesen als die Patienten mit adäquatem Screening, was den Wert des angewendeten kardialen Screenings einschließlich der verwendeten Koronarinterventionen insgesamt in Frage stellt.

5.4 Klinische Risikostratifizierung

Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine reine Risikoeinschätzung anhand klinischer Parameter bezüglich des kardiovaskulären Risikos effektiv unnötige Screening-Untersuchungen vermeiden kann. Kasiske et. al [62] zeigten in ihrer retrospektiven Studie, dass bei 43,6 % der an ihrem Institut evaluierten Nierentransplantationskandidaten eine unnötige Testung aufgrund eines geringen kardiovaskulären Risikos vermieden werden konnte. Die Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Niedrigrisiko-Patienten betrug nach einem Jahr 0,5 %, nach drei Jahren 3,5 % und nach fünf Jahren 5,3 %. Auch in dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Risikoeinschätzung nach klinischen Parametern eine effektive Selektionsmethode ist, um asymptomatische Hochrisiko-Patienten zu erkennen, die einer weiteren nicht-invasiven und/oder invasiven Diagnostik bedürfen. 71 Patienten (26,6 % der Gesamtpopulation) wurden als Niedrigrisiko-Patienten eingestuft. Davon erlitten lediglich 2 im Beobachtungszeitraum ein kardiovaskuläres Ereignis. Von insgesamt 58 Herzkatheteruntersuchungen wurden nur drei bei Niedrigrisiko-Patienten durchgeführt. Insgesamt hatte die klinische Risikoevaluation in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse eine exzellente Sensitivität von 95 % und einen negativen prädiktiven Wert von 97 %. De Lima et. al [23] untersuchten in ihrer Studie ebenfalls die Sensitivität verschiedener Evaluationsmethoden, wobei die klinische Risikoeinschätzung eine Sensitivität von 76 % in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse hatte. Allerdings war der Studienaufbau im Vergleich zu dieser Arbeit unterschiedlich, da das Patientengut schon anhand klinischer kardiovaskulärer Risikoparameter vorselektiert war und Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren ausgeschlossen wurden.

5.5 Klinische Parameter

Eine ausreichende Risikoeinschätzung gelingt nur, wenn die Risikofaktoren, die ein kardiovaskuläres Ereignis vorhersagen, bekannt sind. Viele Studien bedienen sich dabei der für die Normalbevölkerung entwickelten Risikobewertungen. Problematisch ist dabei, dass bei der chronischen Niereninsuffizienz zusätzliche Risikofaktoren, wie beispielsweise Urämie, Hyperurikämie oder erhöhte Entzündungsparameter vorliegen, sowie ein hoher Anteil an Diabetikern besteht. In Übereinstimmung damit konnten Kasiske et. al [108] in ihrer Studie darlegen, dass der in der Framingham-Herz-Studie entwickel-

te Risikoscore das kardiovaskuläre Risiko für Nierentransplantationskandidaten unterschätzt.

Der in dieser Arbeit verwendete Algorithmus zur Risikoeinschätzung basiert auf der Arbeit von Kasiske et al [17] und definiert als Kriterien für ein hohes kardiovaskuläres Risiko das Vorhandensein von Diabetes mellitus bzw. koronare Herzerkrankung (KHK) in der Eigenanamnese und/oder dem Vorhandensein von zwei der folgenden Risikofaktoren: Alter > 50 Jahre, Raucher, Bluthochdruck, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Schlaganfall in der Anamnese.

In dieser Arbeit konnte tatsächlich gezeigt werden, dass Alter, Raucher/Ex-Raucher, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Anamnese, Schlaganfall in der Anamnese, KHK in der Anamnese sowie die Dialysedauer vor der Aufnahme auf die Warteliste signifikante Risikofaktoren für ein kardiovaskuläres Ereignis im Beobachtungszeitraum waren. Dies deckt sich mit der Arbeit von Aalten et al. [91] aus den Niederlanden, die kardiovaskuläre Risikofaktoren in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse nach einer Nierentransplantation untersuchten. Hier waren eigenständige Risikofaktoren: Alter, diabetische Nephropathie, Claudicatio, Schlaganfall in der Anamnese, koronare Herzkrankheit in der Anamnese sowie die Dialysedauer und BMI. Internationale Arbeiten, die klinische Risikoparameter untersucht haben, assoziierten ebenso o. g. Risikofaktoren mit kardiovaskulären Ereignissen [53, 105].

5.6 Nicht-invasive kardiologische Evaluationsuntersuchungen

5.6.1 12-Kanal-Belastungs-EKG mittels Fahrradergometrie

In der Literatur wird die Sensitivität der Fahrradergometrie zur Erkennung einer signifikanten koronaren Herzkrankheit kritisch gesehen. Lediglich zwei Studien untersuchten die Sensitivität und Spezifität der Belastungselektrokardiografie mittels Fahrradergometrie bei terminal niereninsuffizienten Patienten [24, 109]. In beiden wurde das Verfahren als ungünstiges Vorhersageinstrument in Bezug auf signifikante Koronarstenosen beschrieben. Bei Sharma et al. [24] lag die Sensitivität bei 35 % und die Spezifität bei 64 %. In der Arbeit von Schmidt et al. [109] konnte bei der Mehrzahl der 84 Patienten (42 Hämodialyse-Patienten und 42 nierentransplantierte Patienten) keine aussagefähige

ge Untersuchung durchgeführt werden. Bei 79 Patienten wurde eine Stressechokardiografie durchgeführt und lediglich 18 konnten diese aussagefähig beenden. Bei diesen 18 Patienten zeigte sich eine Sensitivität von 30 % und eine Spezifität von 100 % in Bezug auf die Detektion signifikanter Koronarstenosen.

In der vorliegenden Arbeit wurde auch untersucht, inwiefern ein 12-Kanal-Belastungs-EKG mittels Fahrradergometrie ein kardiovaskuläres Ereignis im Beobachtungszeitraum vorhersagen kann. Auch hier war ein Problem, dass von 115 Fahrradergometrien lediglich 51 auswertbar waren. Die Sensitivität betrug hierbei 50 %. Der positive prädiktive Wert für ein kardiovaskuläres Ereignis betrug 11 %. Einschränkend muss gesagt werden, dass aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Arbeit die Ergebnisse nur bedingt Rückschlüsse auf die Gesamtpopulation der Nierentransplantationskandidaten zulässt.

Ein Problem der Fahrradergometrie ist, dass chronisch Nierenkranke häufig durch hohe Komorbidität in funktionell deutlich eingeschränkter physischer Konstitution sind. Daher kann eine Vielzahl der Nierentransplantationskandidaten die erforderliche Zielfrequenz zur Verwertbarkeit der Untersuchung gar nicht erreichen. In dieser Arbeit konnten lediglich 40 % der Patienten, die fahrradergonomisch untersucht wurden, die geforderte Zielfrequenz erreichen. Konsequenz dessen ist, dass bei einer nicht aussagekräftigen Untersuchung eine weitere mit einer medikamentösen Stressbelastung nötig wäre. Dies führt dann zu Folgekosten, so dass in den meisten Studien nicht-invasive Stressuntersuchungen nur mittels pharmakologischer Belastung durchgeführt werden.

5.6.2 Stressechokardiografie

Die Dobutamin-Stressechokardiografie ist ein weit verbreiteter und häufig untersuchter nicht-invasiver Belastungstest mit mittlerer Sensitivität von 86 % und Spezifität von 81 % in der Normalbevölkerung [69]. Wang et al. [72] untersuchten in ihrem Review 13 Studien zu Dobutamin-Stressechokardiografien bei Nierentransplantationskandidaten und errechneten eine mittlere Sensitivität von 79 % und eine Spezifität von 89 %. In der sonstigen Literatur besteht allerdings eine deutliche Variabilität in den Ergebnissen für die Sensitivität und Spezifität mit Werten von 44 % - 95,3 % und 71 % - 94 % [22] bei endgradig-niereninsuffizienten Patienten. Der Nutzen der Stressechokardiografie bei Nierentransplantationskandidaten in der Erkennung einer Koronarstenose ist daher un-

klar, obgleich ein prognostischer Wert zu bestehen scheint hinsichtlich kardialer Ereignisse und Mortalität bei terminal niereninsuffizienten Patienten [22]. Die ermittelte Sensitivität und Spezifität der Stressechokardiografien betrug 32 % und 85 % in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und liegt damit deutlich unter den durchschnittlich der Literatur zu entnehmenden Werten [22]. De Lima et al. [23] präsentierten ähnliche Ergebnisse mit einer Sensitivität von 31 % und einer Spezifität von 75 % bei 18 kardialen Ereignissen (18/126 Patienten) mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungsperiode von 26 Monaten. Problematisch bei der Vergleichbarkeit der Studien ist wiederum die Tatsache, dass es deutliche Unterschiede im Studienaufbau und der Zusammensetzung der untersuchten Populationen gibt. In dieser Arbeit sind zusätzlich zu den Dobutamin-Stressechokardiografien auch dynamische durchgeführt worden, was bei der bereits oben beschriebenen Problematik der Leistungsfähigkeit der Nierentransplantationskandidaten als Vergleichsstudie kritisch zu betrachten ist.

In Bezug auf die Vorhersagbarkeit einer Koronarstenose hatte die Stressechokardiografie lediglich eine Sensitivität von 67 % und eine Spezifität von 20 %. Die Aussagefähigkeit ist dabei jedoch kritisch zu bewerten, da nur 28 der 122 mit Stressechokardiografie zusätzlich eine Herzkatheteruntersuchung hatten. De Lima et al. [23] hatten in ihrer Arbeit Werte für die Sensitivität von 44 % und die Spezifität von 87 %. Insgesamt wurden in o.g. Arbeit ca. 30 % der Patienten mit einer Koronarstenose durch die Risikostratifizierung und die nicht-invasiven Untersuchungsmethoden nicht erkannt [23].

Insgesamt bestätigt die vorliegende Arbeit eine prognostische Relevanz der Stressuntersuchungen in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse. Ein positiver Stresstest in einer der beiden nicht-invasiven Stressuntersuchungen war in einer univariaten Cox Regressionsanalyse ein signifikanter Faktor in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse im Nachbeobachtungszeitraum ($p= 0,018$). Patienten mit einem Ischämienachweis in einer nicht-invasiven Stressuntersuchung hatten ein 2,79-fach erhöhtes Risiko, im Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Als limitierende Faktoren dieser Arbeit bezüglich der Einschätzung des prädiktiven Vermögens von nicht-invasiven Stressuntersuchungen bei Nierentransplantationskandidaten sind die geringe Fallzahl von Patienten, die sowohl eine auswertbare nicht-invasive Stressuntersuchung als auch eine Herzkatheteruntersuchung hatten, sowie das retrospektive Design zu betrachten.

5.6.3 Koronarangiografie

Bei den in dieser Studie eingeschlossenen 267 Nierentransplantationskandidaten wurde bei 58 eine Koronarangiografie durchgeführt (21,7 %), bei 18 Patienten (6,7 %) mit gleichzeitiger Koronarintervention. Eine vergleichbare Studie von Aalten et. al aus den Niederlanden [92] fand zu Evaluationsbeginn ähnliche Zahlen mit 12,5 % koronarangiografierten Patienten und einer Revaskularisationsrate von 3,8 %. Die niedrige Interventionsrate deckt sich auch mit den übrigen vergleichbaren Studien, in der Werte von 2,9 % - 9,5 % beschrieben werden [3, 61-62]. Grund der niedrigen Koronarangiografie- und Interventionsrate bei asymptomatischen Patienten ist der invasive Charakter der Prozedur mit entsprechenden Risiken und Komplikationen. Der Forderung einiger Autoren, bei allen Hochrisiko-Patienten eine Koronarangiografie durchzuführen, kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht zugestimmt werden, insbesondere, da unklar bleibt, ob eine Revaskularisation einen Überlebensvorteil gegenüber der bestmöglichen medikamentösen Therapie bietet. In dieser Arbeit gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse zwischen den Patienten mit interventioneller Koronarangiografie und den Patienten mit Koronarangiografie und konservativer Therapie ($p= 0,202$). In zwei prospektiven Studien außerhalb der niereninsuffizienten Population konnte kein Überlebensvorteil bei einer interventionellen Maßnahme nachgewiesen werden [81-82]. Bezüglich terminal niereninsuffizienten Patienten gibt es lediglich eine 1992 durch Manske et al. prospektiv randomisierte Studie, welche Revaskularisationsmaßnahmen mit einer medikamentösen Therapie verglich [79]. In dieser Arbeit wurde eine Revaskularisation bei Koronarstenosen $> 75\%$ empfohlen. Die Relevanz der Studie bleibt unklar, weil sich die medikamentöse Therapie der KHK in den letzten 20 Jahren dramatisch verbessert und nur eine geringe Patientenzahl untersucht wurde. Die Frage, ob eine prophylaktische Revaskularisation zu Evaluationsbeginn einen Überlebensvorteil bei Nierentransplantationskandidaten bewirkt, kann aktuell nicht beantwortet werden. Dafür bedarf es großer prospektiv randomisierter Studien, die die terminal niereninsuffiziente Population mit einschließen. Die aktuellen Leitlinien der Amerikanischen Transplantationsgesellschaft zur kardialen Evaluation bei Nierentransplantationskandidaten [18] empfiehlt, dass asymptomatische Patienten, die eine körperliche Belastbarkeit von > 4 Metabolischen Äquivalenten (MET) besitzen, unabhängig ihrer kardiovaskulären Vorerkrankungen oder Risikofaktoren demnach nicht kardial evaluiert werden

sollten. Eine Entscheidung bezüglich einer koronaren Revaskularisation bei asymptomatischen Patienten sollte multidisziplinär als „Fall-zu-Fall“-Entscheidung behandelt werden, bis weitere Studien durchgeführt worden sind. Eine generelle prophylaktische Revaskularisation bei asymptomatischen Patienten mit stabiler KHK wird nicht empfohlen.

Dem Autor sind keine Studien bekannt, die das kardiovaskuläre Nierentransplantations-Evaluationsprozedere inklusive angiografischer Details untersucht haben. In dieser Arbeit wurde erstmals in den wenigen Patienten mit Koronarintervention eine signifikante Assoziation zwischen einer PCI bei längeren und diffusen Läsionen mit kardiovaskulären Ereignissen beschrieben. Ursache dafür könnte eine damit verbundene Notwendigkeit einer höheren Stentlänge sein. In Studien konnte eine Assoziation zwischen Stentlänge und dem Risiko für eine Restenose sowohl bei DES als auch bei BMS nachgewiesen werden [110-111].

Die Frage, welches Revaskularisationsverfahren bei Nierentransplantationskandidaten am besten geeignet ist, bleibt unklar und bedarf weiterer großer prospektiver Studien. Die Empfehlungen der Amerikanischen Transplantationsgesellschaft zur kardialen Evaluation bei Nierentransplantationskandidaten [18] propagieren einen ACVB gegenüber einer PCI bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und Diabetes mellitus sowie bei Hauptstammstenose > 50 % oder einer signifikanten Stenose (> 70 %) in 3 Hauptästen oder des Ramus interventricularis anterior und einem anderen Hauptast.

5.7 Mortalität

Insgesamt starben im Nachbeobachtungszeitraum 51 von 267 Patienten (19,1 %), davon erhielten 17 vor ihrem Tod eine Nierentransplantation. In der Gesamtpopulation waren infektbedingte Erkrankungen mit 19 (37,2 %) die Haupttodesursache, gefolgt von kardiovaskulären Erkrankungen mit 18 Todesfällen (35,2 %) und 9 malignen Erkrankungen (17,6 %). Betrachtet man nur die kardiovaskulär-bedingten Todesfälle ist Tod durch Myokardinfarkt führend (n= 6, 11,8 %), gefolgt von plötzlichem Herztod und einem Schlaganfall (n= jeweils 4, 7,8 %).

Es fällt eine Diskrepanz in der Todesursachenstatistik bei Nierentransplantierten und Wartelisten-Patienten auf. Bei den Wartelisten-Patienten sind infektbedingte Erkran-

kungen sowie kardiovaskulär bedingte Erkrankungen führend in der Statistik (jeweils n= 14), maligne Erkrankungen spielen nur eine untergeordnete Rolle (5,9 % der Todesfälle, n= 2). Bei den im Beobachtungszeitraum transplantierten Patienten sind maligne Erkrankungen die Haupttodesursache mit 41,2 % (n= 7), gefolgt von Sepsis mit 23,5 % (n= 4) sowie kardiovaskulär bedingte Erkrankungen mit 23,5 % (n= 4). Die Zahlen des „United States Renal Data System (USRDS) 2011“-Jahresberichts [6] divergieren hier in Bezug auf Todesfälle mit funktionierendem Transplantat dahingehend, dass Haupttodesursache kardiovaskuläre Ursachen mit 30 %, gefolgt von Infektionen mit 21 % und malignen Erkrankungen mit 9 % sind. Bei terminal niereninsuffizienten Patienten ist in der USRDS 2012 [112] Arrhythmie-bedingter Herzstillstand mit 26,5 % die Haupttodesursache, gefolgt von Infektion (10,9 %) und Dialysebehandlungsabbruch mit 10,5 %. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind zusammengenommen mit 41,6 % führend in der Statistik. Eine Vergleichbarkeit ist dahingehend problematisch, da die Zahlen des United States Renal Data Systems Produkt einer Datenbankrecherche von „Medicare“-Versicherten sind, welche nicht alle Nierentransplantations-Wartelisten-Kandidaten sind. Wie bereits in Kapitel 5.2 dargelegt, bestehen zusätzlich Unterschiede in der ethnischen Zusammensetzung der Populationen, Dialysedauer, Durchschnittsalter der Patienten. Auch die dargelegten internationalen Unterschiede in der Evaluationspraxis zeigen, dass ein Vergleich eines einzelnen deutschen Transplantationszentrums mit einer US-amerikanischen Versicherungsdatenbank schwierig ist, ebenso in Bezug auf die unterschiedlichen Fallzahlen. In einer Arbeit aus den Niederlanden von 2001 von Briggs [113] wird kardiovaskulären Erkrankungen ein Anteil von 40 - 55 % aller Tode nach Nierentransplantation zugeordnet. Aus dem QuaSi-Niere-Bericht 2006/2007 ergibt sich für Dialysepatienten in Deutschland, dass die häufigsten Todesursachen kardial bedingte Erkrankungen (39,7 %), gefolgt von Infektionen (17,8 %) und vaskulären Erkrankungen (11,8 %) sind [10]. In einer Studie aus Minnesota, USA, von Casingal et al. [88] aus dem Jahre 2002 wurden die Todesursachen von Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation in einem 33 Monate langem Nachbeobachtungsintervall ausgewertet. Führende Todesursache auf der Nierentransplantations-Warteliste war hier Tod aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen mit 29 %. In einer anderen Arbeit aus Großbritannien untersuchten Steenkamp et al. [114] in einer Multicenter-Studie das Überleben bei Dialysepatienten zwischen 1997 und 2011 und auch bei Nierentransplantierten. In der Kohorte des Jahres 2010 war hier die häufigste Todesursache bei Dialysepatienten

kardiale Erkrankung mit 22 %, gefolgt von Infektionen mit 18 % und Dialyseabbruch (18 %). Bei Patienten mit funktionierendem Nierentransplantat war die Haupttodesursache Infektion mit 23 %, gefolgt von Malignität mit 21 % und kardialen Erkrankungen (16 %).

Insgesamt ist festzustellen, dass die kardiovaskulär-bedingte Mortalität bei terminalniereninsuffizienten Patienten seit ungefähr 10 Jahren stetig rückläufig ist, beispielsweise sank zwischen den Zeiträumen 1997-1999 bis 2007-2009 die Zahl der kardiovaskulär-bedingten Todesfälle bei Dialysepatienten nach den Zahlen des USRDS Berichtes 2011 um 29 % [6]. Anteilsmäßig bei allen Todesursachen sanken die kardiovaskulären Ursachen von 50 % auf 42 % [6]. Die Zahl der fatalen Myokardinfarkte sank von 8,8 % auf 4,9 %. Die Arrhythmie-bedingten Todesfälle hingegen lagen anteilmäßig konstant zwischen 26 % - 27 % [6, 112] und gingen insgesamt in den letzten 10 Jahren um 15 Prozent zurück [6]. Eine Ursache für die Verbesserung der Überlebenschancen ist sicherlich eine Optimierung der medikamentösen Therapie der Patienten mit beispielsweise zunehmender Betablocker-Therapie oder einer Behandlung mittels Statinen.

Aufgrund der Tatsache, dass Arrhythmie-bedingte Todesfälle in den größten Studien unangefochten die Haupttodesursache bleiben und nur ein geringer Abwärtstrend über die letzte Dekade zu verzeichnen war, wird die Erforschung der Ursachen sowie Prävention einen wichtigen Stellenwert einnehmen, beispielsweise durch eine mögliche Zunahme der bis dato in der terminalniereninsuffizienten Population unterrepräsentierten Implantation von Defibrillatoren [6, 112] oder einer Optimierung der antiarrhythmischen Therapie, welche sich bei diesem Patientengut unter anderem aufgrund der Niereninsuffizienz schwieriger gestaltet. Die genauen Ursachen für die hohe Anzahl von Arrhythmie-bedingten Todesfällen bei terminalniereninsuffizienten sind noch nicht abschließend geklärt [115]. Diskutiert wird neben dem häufigen Vorkommen proarrhythmogener Faktoren wie Diabetes mellitus-assoziiertes autonomes Neuropathie, arteriosklerotisch-bedingter und struktureller Veränderungen wie einer linksventrikulären Hypertrophie oder einer myokardialen Fibrose und auch Dialyse-induzierte Ursachen wie Elektrolytverschiebungen [115].

Insgesamt sind die Errungenschaften der Transplantationsmedizin, beispielsweise aufgrund Verbesserung des immunsuppressiven Regimes oder der Optimierung der

Transplantations-Chirurgie, dahingehend zu erkennen, dass die Patienten-Überlebenszeit heutzutage nach einem Jahr bei 95 % und nach 5 Jahren bei ca. 90 % liegt, wohingegen die Ein-Jahres-Überlebensrate in den 70er Jahren bei knapp 60 % lag [113].

5.8 Ansätze für eine Optimierung der kardialen Evaluation und Ausblick

Retrospektive Studien konnten einen Überlebensvorteil der Nierentransplantation gegenüber den anderen Nierenersatzverfahren belegen [1, 5, 11]. Dennoch haben nierentransplantierte Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Zusätzlich haben viele der Patienten auch aufgrund langer Wartezeiten zum Transplantationszeitpunkt bereits ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil mit Vorliegen von traditionellen sowie nicht traditionellen Risikofaktoren. Aufgrund der Zunahme der Inzidenz an terminal niereninsuffizienten Patienten, einer fortschreitenden Organknappheit sowie in Deutschland eingeschränkten Spenderbereitschaft steht die Transplantationsmedizin vor der wichtigen Aufgabe, objektiv einzuschätzen, inwiefern jeder einzelne Patient von einer Transplantation profitieren würde.

Da kardiovaskuläre Erkrankungen vor und nach Transplantation die primäre Todesursache darstellen, nimmt das kardiovaskuläre Risikoscreening eine bedeutende Stellung im Evaluationsprozess ein. Um dieses zu optimieren, sind große prospektiv randomisierte Studien vonnöten, die die besten kardiovaskulären Screening-Strategien bei Nierentransplantationskandidaten herausfiltern. Diese und andere Arbeiten konnten zeigen, dass eine simple Risikostratifizierung anhand der Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Transplantationslistung bereits eine erste Einschätzung über ein hohes, mittleres oder geringes kardiovaskuläres Risiko geben kann, welches eine Entscheidungshilfe für nicht-invasive Untersuchungsmethoden wie eine Dobutamin-Stressechokardiografie sein sollte. In Abhängigkeit von der nicht-invasiven Stressuntersuchung sollte dann eine Entscheidung zu weiterführenden invasiven Untersuchungen sowie ggf. Interventionsmaßnahmen getroffen werden. Um prospektive Daten zu generieren, wäre die Festlegung eines möglichst einheitlichen Ablaufs zur Durchführung von Stressuntersuchungen und Koronarangiografien sinnvoll.

Diese Arbeit konnte bestätigen, dass bei Nierentransplantationskandidaten bestimmte traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen oder Diabetes mellitus einen

signifikanten prädiktiven Charakter in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse besitzen. Eine entscheidende Rolle in der Risikoreduzierung könnte daher eine optimale medikamentöse Therapie sowie eine Optimierung des Lebensstils darstellen. Nierentransplantationskandidaten sollten ausführlich über die Effekte von Risikofaktorenoptimierung wie optimale Einstellung des Diabetes mellitus, des Blutdrucks, Rauchentwöhnung aufgeklärt und diesbezüglich engmaschig überwacht werden. Trotz des hohen kardiovaskulären Risikos betrug die Revaskularisationsrate in dieser Arbeit lediglich 6,7 %. Dies deckt sich mit den Zahlen der Literatur von unter 10 %. Obwohl ein prognostischer Vorteil des kardialen Screenings bislang nicht gezeigt werden konnte, wird die Koronarangiografie weiterhin einen wichtigen Stellenwert in der kardiovaskulären Evaluation bei Nierentransplantationskandidaten mit hohem kardiovaskulären Risiko innehaben, wobei zu diesem Zeitpunkt keine allgemeingültigen Aussagen bezüglich ihres Einsatzes bei asymptomatischen Nierentransplantationskandidaten getroffen werden kann. Ebenso bleibt für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz auf der Warteliste zur Nierentransplantation die beste Koronarinterventionsmethode bei bestehender Indikation zur Koronarintervention noch unklar. Diese Fragen müssen in prospektiven randomisierten Studien untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Wolfe, R.A., V.B. Ashby, E.L. Milford, A.O. Ojo, R.E. Ettenger, L.Y. Agodoa, P.J. Held and F.K. Port, *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant*. N Engl J Med, 1999. **341**(23): p. 1725-30.
2. Stel, V.S., P.C. van Dijk, J.G. van Manen, F.W. Dekker, D. Ansell, F. Conte, R. Kramar, T. Leivestad, E. Vela, J.D. Briggs and K.J. Jager, *Prevalence of comorbidity in different European RRT populations and its effect on access to renal transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(12): p. 2803-11.
3. Patel, R.K., P.B. Mark, N. Johnston, R. McGeoch, M. Lindsay, D.B. Kingsmore, H.J. Dargie and A.G. Jardine, *Prognostic value of cardiovascular screening in potential renal transplant recipients: a single-center prospective observational study*. Am J Transplant, 2008. **8**(8): p. 1673-83.
4. Frei, U., J. Noeldeke, V. Machold-Fabrizii, H. Arbogast, R. Margreiter, L. Fricke, A. Voiculescu, V. Kliem, H. Ebel, U. Albert, K. Lopau, P. Schnuelle, B. Nonnast-Daniel, F. Pietruck, R. Offermann, G. Persijn and C. Bernasconi, *Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program*. Am J Transplant, 2008. **8**(1): p. 50-7.
5. Meier-Kriesche, H.U., J.D. Schold, T.R. Srinivas, A. Reed and B. Kaplan, *Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease*. Am J Transplant, 2004. **4**(10): p. 1662-8.
6. Collins, A.J., R.N. Foley, B. Chavers, D. Gilbertson, C. Herzog, K. Johansen, B. Kasiske, N. Kutner, J. Liu, W. St Peter, H. Guo, S. Gustafson, B. Heubner, K. Lamb, S. Li, Y. Peng, Y. Qiu, T. Roberts, M. Skeans, J. Snyder, C. Solid, B. Thompson, C. Wang, E. Weinhandl, D. Zaun, C. Arko, S.C. Chen, F. Daniels, J. Ebben, E. Frazier, C. Hanzlik, R. Johnson, D. Sheets, X. Wang, B. Forrest, E. Constantini, S. Everson, P. Eggers and L. Agodoa, *United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States*. Am J Kidney Dis, 2012. **59**(1 Suppl 1): p. A7, e1-420.
7. Go, A.S., G.M. Chertow, D. Fan, C.E. McCulloch and C.Y. Hsu, *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. N Engl J Med, 2004. **351**(13): p. 1296-305.
8. Chang, A. and H. Kramer, *Should eGFR and albuminuria be added to the Framingham risk score? Chronic kidney disease and cardiovascular disease risk prediction*. Nephron Clin Pract, 2011. **119**(2): p. c171-7; discussion c177-8.
9. Meier-Kriesche, H.U., R. Baliga and B. Kaplan, *Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation*. Transplantation, 2003. **75**(8): p. 1291-5.

10. Frei, U., Schober-Halstenberg, H.-J. *Nierenersatztherapie in Deutschland. QuaSi-Niere Jahresbericht 2006/2007*. 2008 20.12.2012]; Available from: http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf.
11. Ojo, A.O., J.A. Hanson, R.A. Wolfe, A.B. Leichtman, L.Y. Agodoa and F.K. Port, *Long-term survival in renal transplant recipients with graft function*. *Kidney Int*, 2000. **57**(1): p. 307-13.
12. Jones, D.G., A.M. Taylor, S.A. Enkiri, P. Lobo, K.L. Brayman, E.C. Keeley, L.C. Lipson, L.W. Gimple and M. Ragosta, *Extent and severity of coronary disease and mortality in patients with end-stage renal failure evaluated for renal transplantation*. *Am J Transplant*, 2009. **9**(8): p. 1846-52.
13. *European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1)*. *Nephrol Dial Transplant*, 2000. **15 Suppl 7**: p. 1-85.
14. *K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients*. *Am J Kidney Dis*, 2005. **45**(4 Suppl 3): p. S1-153.
15. Abbud-Filho, M., P.L. Adams, J. Alberu, C. Cardella, J. Chapman, P. Cochat, F. Cosio, G. Danovitch, C. Davis, R.S. Gaston, A. Humar, L.G. Hunsicker, M.A. Josephson, B. Kasiske, G. Kirste, A. Leichtman, S. Munn, G.T. Obrador, A. Tibell, J. Wadstrom, M. Zeier and F.L. Delmonico, *A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient*. *Transplantation*, 2007. **83**(8 Suppl): p. S1-22.
16. Fleisher, L.A., J.A. Beckman, K.A. Brown, H. Calkins, E. Chaikof, K.E. Fleischmann, W.K. Freeman, J.B. Froehlich, E.K. Kasper, J.R. Kersten, B. Riegel, J.F. Robb, S.C. Smith, Jr., A.K. Jacobs, C.D. Adams, J.L. Anderson, E.M. Antman, C.E. Buller, M.A. Creager, S.M. Ettinger, D.P. Faxon, V. Fuster, J.L. Halperin, L.F. Hiratzka, S.A. Hunt, B.W. Lytle, R. Nishimura, J.P. Ornato, R.L. Page, L.G. Tarkington and C.W. Yancy, *ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery)*. *Anesth Analg*, 2008. **106**(3): p. 685-712.
17. Kasiske, B.L., C.B. Cangro, S. Hariharan, D.E. Hricik, R.H. Kerman, D. Roth, D.N. Rush, M.A. Vazquez and M.R. Weir, *The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines*. *Am J Transplant*, 2001. **1 Suppl 2**: p. 3-95.
18. Lentine, K.L., S.P. Costa, M.R. Weir, J.F. Robb, L.A. Fleisher, B.L. Kasiske, R.L. Carithers, M. Ragosta, K. Bolton, A.D. Auerbach and K.A. Eagle, *Cardiac Disease Evaluation and Management Among Kidney and Liver Transplantation Candidates: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation*. *J Am Coll Cardiol*, 2012.

19. Finegold, J.A., P. Asaria and D.P. Francis, *Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations*. Int J Cardiol, 2012.
20. Tyroler, H.A., *Coronary heart disease epidemiology in the 21st century*. Epidemiol Rev, 2000. **22**(1): p. 7-13.
21. Bundesamt, S. *Todesursachenstatistik Deutschland 2011*. 2012; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>.
22. Lentine, K.L., F.P. Hurst, R.M. Jindal, T.C. Villines, J.S. Kunz, C.M. Yuan, P.J. Hauptman and K.C. Abbott, *Cardiovascular risk assessment among potential kidney transplant candidates: approaches and controversies*. Am J Kidney Dis, 2010. **55**(1): p. 152-67.
23. De Lima, J.J., E. Sabbaga, M.L. Vieira, F.J. de Paula, L.E. Ianhez, E.M. Krieger and J.A. Ramires, *Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing*. Hypertension, 2003. **42**(3): p. 263-8.
24. Sharma, R., D. Pellerin, D.C. Gaze, H. Gregson, C.P. Streater, P.O. Collinson and S.J. Brecker, *Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(10): p. 2207-14.
25. Stack, A.G. and W.E. Bloembergen, *Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: a cross-sectional study*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(7): p. 1516-23.
26. Wetmore, J.B., M. Broce, A. Malas and A. Almekhmi, *Painless myocardial ischemia is associated with mortality in patients with chronic kidney disease*. Nephron Clin Pract, 2012. **122**(1-2): p. 9-16.
27. Shroff, G.R., P.D. Frederick and C.A. Herzog, *Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction*. Am Heart J, 2012. **163**(3): p. 399-406.
28. Stary, H.C., D.H. Blankenhorn, A.B. Chandler, S. Glagov, W. Insull, Jr., M. Richardson, M.E. Rosenfeld, S.A. Schaffer, C.J. Schwartz, W.D. Wagner and et al., *A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. Circulation, 1992. **85**(1): p. 391-405.
29. Stary, H.C., A.B. Chandler, S. Glagov, J.R. Guyton, W. Insull, Jr., M.E. Rosenfeld, S.A. Schaffer, C.J. Schwartz, W.D. Wagner and R.W. Wissler, *A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A*

- report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation, 1994. 89(5): p. 2462-78.*
30. London, G.M., S.J. Marchais, A.P. Guerin and F. Metivier, *Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2005. 14(6): p. 525-31.*
 31. Amann, K., K. Tyralla, M.L. Gross, T. Eifert, M. Adamczak and E. Ritz, *Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. Clin Nephrol, 2003. 60 Suppl 1: p. S13-21.*
 32. Schwarz, U., M. Buzello, E. Ritz, G. Stein, G. Raabe, G. Wiest, G. Mall and K. Amann, *Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant, 2000. 15(2): p. 218-23.*
 33. Jono, S., A. Shioi, Y. Ikari and Y. Nishizawa, *Vascular calcification in chronic kidney disease. J Bone Miner Metab, 2006. 24(2): p. 176-81.*
 34. Block, G.A., T.E. Hulbert-Shearon, N.W. Levin and F.K. Port, *Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis, 1998. 31(4): p. 607-17.*
 35. Mizobuchi, M., D. Towler and E. Slatopolsky, *Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol, 2009. 20(7): p. 1453-64.*
 36. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med, 1999. 340(2): p. 115-26.*
 37. Silverstein, D.M., *Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. Pediatr Nephrol, 2009. 24(8): p. 1445-52.*
 38. Himmelfarb, J., *Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy. Semin Dial, 2009. 22(6): p. 636-43.*
 39. Matsushita, K., M. van der Velde, B.C. Astor, M. Woodward, A.S. Levey, P.E. de Jong, J. Coresh and R.T. Gansevoort, *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(9731): p. 2073-81.*
 40. Kurnatowska, I., P. Grzelak, L. Stefanczyk and M. Nowicki, *Tight relations between coronary calcification and atherosclerotic lesions in the carotid artery in chronic dialysis patients. Nephrology (Carlton), 2010. 15(2): p. 184-9.*
 41. Kannel, W.B., D. McGee and T. Gordon, *A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. Am J Cardiol, 1976. 38(1): p. 46-51.*

42. Gordon, T. and W.B. Kannel, *Multiple risk functions for predicting coronary heart disease: the concept, accuracy, and application*. Am Heart J, 1982. **103**(6): p. 1031-9.
43. Keil, U. and K. Kuulasmaa, *WHO MONICA Project: risk factors*. Int J Epidemiol, 1989. **18**(3 Suppl 1): p. S46-55.
44. Helmut Gohlke (federführend)*, C.A., Gerd Bönner, Harald Darius, Siegfried Eckert,, C.G.-B. Andreas Gerber, Detlef Gysan, Harry Hahmann, Wolfgang Kübler,, P.M. Karl W. Lauterbach, Hans-Georg Predel, Gregor Sauer, Clemens von Schacky, and J.S. Gerhard Schuler, Sigmund Silber, Diethelm Tschöpe, Joachim Thiery, Alfred Wirth. *Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen*. 2007 12.07.2012]; Available from: http://leitlinien.dgk.org/files/2007_Leitlinie_Risikoadjustierte_Praevention.pdf.
45. Gowdak, L.H., F.J. Paula, D.M. Giorgi, M.L. Vieira, E.M. Krieger and J.J. Lima, *[Cardiovascular disease and risk factors in candidates for renal transplantation]*. Arq Bras Cardiol, 2005. **84**(2): p. 156-60.
46. Kasiske, B.L., *Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients*. Am J Med, 1988. **84**(6): p. 985-92.
47. Gowdak, L.H., F.J. de Paula, L.A. Cesar, E.E. Martinez Filho, L.E. Ianhez, E.M. Krieger, J.A. Ramires and J.J. de Lima, *Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates*. Coron Artery Dis, 2007. **18**(7): p. 553-8.
48. Lindner, A., B. Charra, D.J. Sherrard and B.H. Scribner, *Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis*. N Engl J Med, 1974. **290**(13): p. 697-701.
49. Anavekar, N.S., J.J. McMurray, E.J. Velazquez, S.D. Solomon, L. Kober, J.L. Rouleau, H.D. White, R. Nordlander, A. Maggioni, K. Dickstein, S. Zelenkofske, J.D. Leimberger, R.M. Califf and M.A. Pfeffer, *Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction*. N Engl J Med, 2004. **351**(13): p. 1285-95.
50. Ojo, A.O., J.A. Hanson, H. Meier-Kriesche, C.N. Okechukwu, R.A. Wolfe, A.B. Leichtman, L.Y. Agodoa, B. Kaplan and F.K. Port, *Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(3): p. 589-97.
51. Rabbat, C.G., K.E. Thorpe, J.D. Russell and D.N. Churchill, *Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(5): p. 917-22.
52. Marcen, R., *Cardiovascular risk factors in renal transplantation--current controversies*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21 Suppl 3**: p. iii3-8.

53. Lentine, K.L., D.C. Brennan and M.A. Schnitzler, *Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(2): p. 496-506.
54. Eigler, F.W., *[The history of kidney transplantation in Germany]*. Zentralbl Chir, 2002. **127**(11): p. 1001-8.
55. Organtransplantation, D.S., *Organspende und Transplantation in Deutschland 2011, DSO Jahresbericht 2011*. 2012: Frankfurt/ Main.
56. Organtransplantation, D.S. *Aufgaben und Ziele*. 2013; Available from: <http://www.dso.de/dso/aufgaben-und-ziele.html>.
57. Mayer, G. and G.G. Persijn, *Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(1): p. 2-3.
58. Mayer, G., *Organ allocation systems and management of the renal transplant waiting list*. Prilozi, 2007. **28**(1): p. 283-90.
59. Collins, A.J., *Cardiovascular mortality in end-stage renal disease*. Am J Med Sci, 2003. **325**(4): p. 163-7.
60. Foley, R.N., P.S. Parfrey and M.J. Sarnak, *Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(12 Suppl): p. S16-23.
61. Lentine, K.L., M.A. Schnitzler, D.C. Brennan, J.J. Snyder, P.J. Hauptman, K.C. Abbott, D. Axelrod, P.R. Salvalaggio and B. Kasiske, *Cardiac evaluation before kidney transplantation: a practice patterns analysis in Medicare-insured dialysis patients*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(4): p. 1115-24.
62. Kasiske, B.L., M.A. Malik and C.A. Herzog, *Risk-stratified screening for ischemic heart disease in kidney transplant candidates*. Transplantation, 2005. **80**(6): p. 815-20.
63. Abe, S., M. Yoshizawa, N. Nakanishi, T. Yazawa, K. Yokota, M. Honda and G. Sloman, *Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis*. Am Heart J, 1996. **131**(6): p. 1137-44.
64. Banerjee, A., D.R. Newman, A. Van den Bruel and C. Heneghan, *Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Int J Clin Pract, 2012. **66**(5): p. 477-92.
65. Gianrossi, R., R. Detrano, D. Mulvihill, K. Lehmann, P. Dubach, A. Colombo, D. McArthur and V. Froelicher, *Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis*. Circulation, 1989. **80**(1): p. 87-98.

66. Ferreira, P.A., V.C. de Lima, O. Campos Filho, M.A. Gil, A. Cordovil, C.V. Machado, J.O. Pestana and A.C. Carvalho, *Feasibility, safety and accuracy of dobutamine/atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in renal transplant candidates*. Arq Bras Cardiol, 2007. **88**(1): p. 45-51.
67. Herzog, C.A., T.H. Marwick, A.M. Pheley, C.W. White, V.K. Rao and C.D. Dick, *Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates*. Am J Kidney Dis, 1999. **33**(6): p. 1080-90.
68. Tita, C., V. Karthikeyan, A. Stroe, G. Jacobsen and K. Ananthasubramaniam, *Stress echocardiography for risk stratification in patients with end-stage renal disease undergoing renal transplantation*. J Am Soc Echocardiogr, 2008. **21**(4): p. 321-6.
69. Cheitlin, M.D., W.F. Armstrong, G.P. Aurigemma, G.A. Beller, F.Z. Bierman, J.L. Davis, P.S. Douglas, D.P. Faxon, L.D. Gillam, T.R. Kimball, W.G. Kussmaul, A.S. Pearlman, J.T. Philbrick, H. Rakowski, D.M. Thys, E.M. Antman, S.C. Smith, Jr., J.S. Alpert, G. Gregoratos, J.L. Anderson, L.F. Hiratzka, S.A. Hunt, V. Fuster, A.K. Jacobs, R.J. Gibbons and R.O. Russell, *ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography)*. Circulation, 2003. **108**(9): p. 1146-62.
70. Marwick, T.H., D.R. Steinmuller, D.A. Underwood, R.E. Hobbs, R.T. Go, C. Swift and W.E. Braun, *Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure*. Transplantation, 1990. **49**(1): p. 100-3.
71. Vandenberg, B.F., J.D. Rossen, M. Grover-McKay, N.W. Shammass, T.L. Burns and K. Rezai, *Evaluation of diabetic patients for renal and pancreas transplantation: noninvasive screening for coronary artery disease using radionuclide methods*. Transplantation, 1996. **62**(9): p. 1230-5.
72. Wang, L.W., M.A. Fahim, A. Hayen, R.L. Mitchell, L. Baines, S. Lord, J.C. Craig and A.C. Webster, *Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(12): p. CD008691.
73. Janne d'Othee, B., U. Siebert, R. Cury, H. Jadvar, E.J. Dunn and U. Hoffmann, *A systematic review on diagnostic accuracy of CT-based detection of significant coronary artery disease*. Eur J Radiol, 2008. **65**(3): p. 449-61.
74. Litt, H.I., C. Gatsonis, B. Snyder, H. Singh, C.D. Miller, D.W. Entrikin, J.M. Leaming, L.J. Gavin, C.B. Pacella and J.E. Hollander, *CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2012. **366**(15): p. 1393-403.

75. Raggi, P., A. Boulay, S. Chasan-Taber, N. Amin, M. Dillon, S.K. Burke and G.M. Chertow, *Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease?* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(4): p. 695-701.
76. den Dekker, M.A., K. de Smet, G.H. de Bock, R.A. Tio, M. Oudkerk and R. Vliegenthart, *Diagnostic performance of coronary CT angiography for stenosis detection according to calcium score: systematic review and meta-analysis.* Eur Radiol, 2012. **22**(12): p. 2688-98.
77. Mao, J., V. Karthikeyan, C. Poopat, T. Song, M. Pantelic, J. Chattahi, J.L. Cavalcante and K. Ananthasubramaniam, *Coronary computed tomography angiography in dialysis patients undergoing pre-renal transplantation cardiac risk stratification.* Cardiol J, 2010. **17**(4): p. 349-61.
78. Gowdak, L.H., F.J. de Paula, L.A. Cesar, E.E. Filho, L.E. Ianhez, E.M. Krieger, J.A. Ramires and J.J. De Lima, *Diabetes and coronary artery disease impose similar cardiovascular morbidity and mortality on renal transplant candidates.* Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(5): p. 1456-61.
79. Manske, C.L., Y. Wang, T. Rector, R.F. Wilson and C.W. White, *Coronary revascularisation in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure.* Lancet, 1992. **340**(8826): p. 998-1002.
80. Poldermans, D., O. Schouten, R. Vidakovic, J.J. Bax, I.R. Thomson, S.E. Hoeks, H.H. Feringa, M. Dunkelgrun, P. de Jaegere, A. Maat, M.R. van Sambeek, M.D. Kertai and E. Boersma, *A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study.* J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(17): p. 1763-9.
81. Schouten, O., J.P. van Kuijk, W.J. Flu, T.A. Winkel, G.M. Welten, E. Boersma, H.J. Verhagen, J.J. Bax and D. Poldermans, *Long-term outcome of prophylactic coronary revascularization in cardiac high-risk patients undergoing major vascular surgery (from the randomized DECREASE-V Pilot Study).* Am J Cardiol, 2009. **103**(7): p. 897-901.
82. McFalls, E.O., H.B. Ward, T.E. Moritz, S. Goldman, W.C. Krupski, F. Littooy, G. Pierpont, S. Santilli, J. Rapp, B. Hattler, K. Shunk, C. Jaenicke, L. Thottapurathu, N. Ellis, D.J. Reda and W.G. Henderson, *Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery.* N Engl J Med, 2004. **351**(27): p. 2795-804.
83. Boden, W.E., R.A. O'Rourke, K.K. Teo, P.M. Hartigan, D.J. Maron, W.J. Kostuk, M. Knudtson, M. Dada, P. Casperson, C.L. Harris, B.R. Chaitman, L. Shaw, G. Gosselin, S. Nawaz, L.M. Title, G. Gau, A.S. Blaustein, D.C. Booth, E.R. Bates, J.A. Spertus, D.S. Berman, G.B. Mancini and W.S. Weintraub, *Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease.* N Engl J Med, 2007. **356**(15): p. 1503-16.

84. Sedlis, S.P., C.T. Jurkovitz, P.M. Hartigan, D.S. Goldfarb, J.D. Lorin, M. Dada, D.J. Maron, J.A. Spertus, G.B. Mancini, K.K. Teo, R.A. O'Rourke, W.E. Boden and W.S. Weintraub, *Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease*. Am J Cardiol, 2009. **104**(12): p. 1647-53.
85. Delos Santos, R.B., A. Gmurczyk, J.S. Obhrai and S.G. Watnick, *Cardiac evaluation prior to kidney transplantation*. Semin Dial, 2010. **23**(3): p. 324-9.
86. Friedman, S.E., R.T. Palac, D.M. Zlotnick, M.C. Chobanian and S.P. Costa, *A call to action: variability in guidelines for cardiac evaluation before renal transplantation*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(5): p. 1185-91.
87. Danovitch, G.M., S. Hariharan, J.D. Pirsch, D. Rush, D. Roth, E. Ramos, R.C. Starling, C. Cangro and M.R. Weir, *Management of the waiting list for cadaveric kidney transplants: report of a survey and recommendations by the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(2): p. 528-35.
88. Casingal, V., E. Glumac, M. Tan, M. Sturdevant, T. Nguyen and A.J. Matas, *Death on the kidney waiting list--good candidates or not?* Am J Transplant, 2006. **6**(8): p. 1953-6.
89. Hage, F.G., S. Smalheiser, G.J. Zoghbi, G.J. Perry, M. Deierhoi, D. Warnock, A.E. Iskandrian, A.M. de Mattos and R.A. Aql, *Predictors of survival in patients with end-stage renal disease evaluated for kidney transplantation*. Am J Cardiol, 2007. **100**(6): p. 1020-5.
90. De Lima, J.J., L.H. Gowdak, F.J. de Paula, R.L. Arantes, A.L. de Oliveira, J.A. Ramires, L.A. Cesar and E.M. Krieger, *Treatment of coronary artery disease in hemodialysis patients evaluated for transplant-a registry study*. Transplantation, 2010. **89**(7): p. 845-50.
91. Aalten, J., E.K. Hoogeveen, J.I. Roodnat, W. Weimar, G.F. Borm, J.W. de Fijter and A.J. Hoitsma, *Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death*. Transpl Int, 2008. **21**(10): p. 985-91.
92. Aalten, J., S.A. Peeters, M.J. van der Vlugt and A.J. Hoitsma, *Is standardized cardiac assessment of asymptomatic high-risk renal transplant candidates beneficial?* Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(9): p. 3006-12.
93. Sharma, R., *Screening for cardiovascular disease in patients with advanced chronic kidney disease*. J Ren Care, 2010. **36 Suppl 1**: p. 68-75.
94. Leonardi, G., M. Tamagnone, M. Ferro, G. Tognarelli, M. Messina, R. Giraudi, F. Fop, G. Picciotto, L. Biancone and G.P. Segoloni, *Assessment of cardiovascular risk in waiting-listed renal transplant patients: a single center experience in 558 cases*. Clin Transplant, 2009. **23**(5): p. 653-9.

95. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*, 1999. **17**(2): p. 151-83.
96. Carretero, O.A. and S. Oparil, *Essential hypertension. Part I: definition and etiology*. *Circulation*, 2000. **101**(3): p. 329-35.
97. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. *Diabet Med*, 1998. **15**(7): p. 539-53.
98. Kawachi, I., G.A. Colditz, M.J. Stampfer, W.C. Willett, J.E. Manson, B. Rosner, F.E. Speizer and C.H. Hennekens, *Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women*. *Arch Intern Med*, 1994. **154**(2): p. 169-75.
99. Trappe, H.J. and H. Lollgen, *[Guidelines for ergometry. German Society of Cardiology--Heart and Cardiovascular Research]*. *Z Kardiol*, 2000. **89**(9): p. 821-31.
100. Lutterotti, N., *[Quality guidelines in echocardiography. Clinical Committee of the German Society of Cardiology]*. *Z Kardiol*, 1997. **86**(5): p. 387-401.
101. Krakau, I.L., H., *Das Herzkatheterbuch - Diagnostische und interventionelle Kathetertechnik. 3 Auflage. Vol. 3*. 2009, Stuttgart: Thieme.
102. Wilson, E., *Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference*. *Journal of the American Statistical Association*, 1927. **22**(158): p. 209-212.
103. Julious, S.A., *Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods by Robert G. Newcombe, Statistics in Medicine 1998; 17:857-872*. *Stat Med*, 2005. **24**(21): p. 3383-4.
104. Rosner, M., E. Abdel-Rahman and M.E. Williams, *Geriatric nephrology: responding to a growing challenge*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. **5**(5): p. 936-42.
105. Kasiske, B.L., J.R. Maclean and J.J. Snyder, *Acute myocardial infarction and kidney transplantation*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(3): p. 900-7.
106. Scandling, J.D., *Kidney transplant candidate evaluation*. *Semin Dial*, 2005. **18**(6): p. 487-94.
107. Bunnapradist, S. and G.M. Danovitch, *Evaluation of adult kidney transplant candidates*. *Am J Kidney Dis*, 2007. **50**(5): p. 890-8.
108. Kasiske, B.L., H.A. Chakkera and J. Roel, *Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation*. *J Am Soc Nephrol*, 2000. **11**(9): p. 1735-43.

109. Schmidt, A., T. Stefenelli, E. Schuster and G. Mayer, *Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy*. Am J Kidney Dis, 2001. **37**(1): p. 56-63.
110. Kobayashi, Y., J. De Gregorio, N. Kobayashi, T. Akiyama, B. Reimers, L. Finci, C. Di Mario and A. Colombo, *Stented segment length as an independent predictor of restenosis*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(3): p. 651-9.
111. Lemos, P.A., A. Hoye, D. Goedhart, C.A. Arampatzis, F. Saia, W.J. van der Giessen, E. McFadden, G. Sianos, P.C. Smits, S.H. Hofma, P.J. de Feyter, R.T. van Domburg and P.W. Serruys, *Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study*. Circulation, 2004. **109**(11): p. 1366-70.
112. Collins, A.J., R.N. Foley, C. Herzog, B. Chavers, D. Gilbertson, A. Ishani, K. Johansen, B. Kasiske, N. Kutner, J. Liu, W. St Peter, S. Ding, H. Guo, A. Kats, K. Lamb, S. Li, T. Roberts, M. Skeans, J. Snyder, C. Solid, B. Thompson, E. Weinhandl, H. Xiong, A. Yusuf, D. Zaun, C. Arko, S.C. Chen, F. Daniels, J. Ebben, E. Frazier, C. Hanzlik, R. Johnson, D. Sheets, X. Wang, B. Forrest, E. Constantini, S. Everson, P. Eggers and L. Agodoa, *US Renal Data System 2012 Annual Data Report*. Am J Kidney Dis, 2013. **61**(1 Suppl 1): p. A7, e1-476.
113. Briggs, J.D., *Causes of death after renal transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2001. **16**(8): p. 1545-9.
114. Steenkamp, R., C. Shaw and T. Feest, *UK Renal Registry 15th annual report: Chapter 5 survival and causes of death of UK adult patients on renal replacement therapy in 2011: national and centre-specific analyses*. Nephron Clin Pract, 2013. **123 Suppl 1**: p. 93-123.
115. Saravanan, P. and N.C. Davidson, *Risk assessment for sudden cardiac death in dialysis patients*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010. **3**(5): p. 553-9.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julian König, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Vorhersagewert kardialer Evaluationsuntersuchungen für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§ 156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

23.02.2014

Unterschrift

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Publikationsliste

Liman P, Babel N, Schachtner T, Unterwalder N, König J, Hofmann J, Reinke P, Nickel P. *Mannose-binding lectin deficiency is not associated with increased risk for polyomavirus nephropathy*. *Transpl Immunol*, 2012. **26**(2-3): p. 123-7.

Eine Publikation der Ergebnisse dieser Dissertation ist in Arbeit.

10 Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Petra Reinke danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und kritische Begleitung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Martin Möckel danke ich für die Reanalyse der Herzkatheterfilme der 17 Patienten, die eine Revaskularisation mittels PCI vor Listung zur Transplantation erhielten.

Besonderer Dank gilt Dr. med. Peter Nickel für die intensive Betreuung meiner Arbeit, die stets konstruktiven Diskussionen und die produktive wissenschaftliche Zusammenarbeit.