

Aus der  
Klinik für Innere Medizin IV  
Nieren- und Hochdruckkrankheiten  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. D. Fliser  
und der  
Klinik für Innere Medizin III  
Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. M. Böhm  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

**Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Nierentransplantierten:  
Sind EKG-Parameter und NT-proBNP additive oder redundante  
Prognoseparameter?**

**Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2025**

vorgelegt von Emily Eurydike Altmeyer  
geboren am 17.09.1989 in München

Tag der Promotion: 09.01.2026

Dekan: Prof. Dr. Matthias Hannig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Gunnar Henrik Heine

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Tim Meyer

## Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung / Summary .....	6
1.1	Zusammenfassung .....	6
1.2	Summary .....	8
2.	Einleitung.....	11
2.1	Stellenwert der Nierentransplantation und Charakteristika der Wartelisten-Patienten.....	11
2.2	Kardiovaskuläre Belastung vor möglicher Nierentransplantation.....	14
2.3	Kardiovaskuläre Entwicklung nach Nierentransplantation .....	15
2.4	Biomarker und Elektrokardiographie als Prädiktoren bei nierentransplantierten Patienten.....	16
2.5	Hypothese: Bei Nierentransplantierten ist NT-proBNP unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse; die zusätzliche Analyse von EKG-Parametern erbringt zur kardiovaskulären Prognoseabschätzung keinen zusätzlichen Benefit. ....	18
3.	Material und Methoden.....	20
3.1	Studienaufbau .....	20
3.2	Probandenkollektiv .....	20
3.3	Datenerhebung .....	20
3.3.1	Labordiagnostik .....	20
3.3.2	Apparative Diagnostik.....	22
	Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index .....	22
	Blutdruckmessung .....	22
	Elektrokardiographie .....	23
3.3.3	EKG-Auswertung .....	23
3.3.4	Daten- und Anamneseerhebung mittels Fragebogen.....	24
3.3.5	Prospektive Nachbeobachtung zur Erfassung kardiovaskulärer Ereignisse.....	25
3.4	Statistische Auswertung.....	26
4.	Ergebnisse .....	29
4.1	Baseline-Charakteristika.....	29
4.2	Korrelation nach Spearman: Univariater Zusammenhang zwischen NT-proBNP und Nierenfunktion bzw. EKG-Parametern.....	32

4.3	Kaplan-Meier-Überlebensanalysen .....	36
4.3.1	Endpunkt: Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen und Tod.....	36
4.3.2	Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod.....	39
4.4	Cox-Regressionsanalysen .....	42
4.4.1	Endpunkt: Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen und Tod.....	43
4.4.2	Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod.....	45
4.5	ROC-Kurven-Analyse .....	49
5.	Diskussion.....	51
5.1	Hintergrund.....	51
5.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Nierentransplantierten .....	52
5.2.1	Kurz- und langfristige Folgen der Nierentransplantation für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	52
5.2.2	Herzinsuffizienz bei Nierentransplantierten .....	55
5.2.3	Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen bei Nierentransplantierten .....	56
5.2.4	Eingeschränkte Transplantatfunktion als kardiovaskulärer Risikofaktor.....	58
5.3	NT-proBNP und EKG-Parameter als kardiovaskuläre Prädiktoren .....	59
5.3.1	NT-proBNP bei Herzinsuffizienz.....	59
5.3.2	NT-proBNP bei atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen .....	62
5.3.3	EKG-Parameter bei eingeschränkter Nierenfunktion und Transplantation.....	63
5.3.4	Biomarker und EKG-Parameter bei CKD und Nierentransplantierten .....	66
5.4	Limitationen der vorliegenden Arbeit.....	68
5.5	Schlussfolgerungen und Ausblick .....	70
6.	Literaturverzeichnis .....	71
7.	Tabellenverzeichnis .....	89
8.	Abbildungsverzeichnis.....	90
9.	Abkürzungsverzeichnis.....	91
10.	Anhang .....	93
10.1	Fragebogen Studieneinschluss.....	93

10.2 Fragebogen Follow-Up 2014/2015.....	98
10.3 Fragebogen Follow-Up 2018/2019 .....	103
11. Danksagungen.....	105
12. Lebenslauf.....	106

## 1. Zusammenfassung / Summary

### 1.1 Zusammenfassung

**Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Nierentransplantierten:**

**Sind EKG-Parameter und NT-proBNP additive oder redundante Prognoseparameter?**

### **Einleitung**

Für Patienten mit terminal eingeschränkter Nierenfunktion ist die Nierentransplantation die beste Therapieoption. Die deutlich erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei eingeschränkter Nierenfunktion werden durch Transplantation langfristig gesenkt, im Vergleich zur Normalbevölkerung bleiben sie jedoch signifikant erhöht. Zur Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse konnte bei Nierentransplantierten der Biomarker *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP) in der Literatur etabliert werden, für Veränderungen in der Elektrokardiographie (EKG) ist die entsprechende Datenlage lückenhaft. Fraglich ist insbesondere, ob EKG-Parameter und NT-proBNP additive oder redundante Prognoseparameter für Nierentransplantierte darstellen.

### **Methoden**

Die prospektive Kohorten-Studie HOMe ALONE (*Heterogeneity of Monocytes and Echocardiography among allograft recipients in nephrology*) rekrutierte insgesamt 184 Teilnehmer, deren Nierentransplantation im Median 5,4 Jahre (*interquartile range* (IQR) [2,0; 9,3]) zurücklag. Über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von  $5,4 \pm 1,7$  Jahren wurden zwei vordefinierte kombinierte Endpunkte erfasst: (1) das Auftreten von atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen und Tod jedweder Genese (ASCVD/T), oder (2) das Auftreten von Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese (HF/T). Die Laborbestimmung von Plasma-NT-proBNP und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate* (eGFR)) sowie die Durchführung eines EKGs erfolgten zum Studieneinschluss, zum selben Zeitpunkt wurden bestehende kardiovaskuläre Vorerkrankungen und klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst. In der statistischen Auswertung wurden mittels Spearman-Korrelation, Kaplan-Meier-Analyse, Multivariater Cox-Regressionsanalyse und *Receiver-Operating-Characteristic* (ROC) die Assoziationen zwischen NT-proBNP und den EKG-Parametern PQ-, QRS- und QTc-Zeit untereinander sowie bezüglich der beiden Endpunkte untersucht.

### **Ergebnisse**

Teilnehmer stratifiziert in die oberste NT-proBNP-Tertile waren bei Studieneinschluss älter, hatten höhere systolische Blutdruckwerte, eine niedrigere eGFR und eine höhere Prävalenz von atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen (ASCVD), Diabetes mellitus und Nikotinabusus. Vorhofflimmern, atrioventrikulärer Block (AV-Block) und Schenkelblock lagen hier häufiger vor, die mediane PQ-Zeit sowie die mediane QTc-Zeit waren in der obersten NT-proBNP-Tertile länger, nur die

QRS-Zeit war in allen NT-proBNP-Tertilen gleich. In der Spearman-Analyse korrelierte logarithmiertes NT-proBNP signifikant negativ mit der eGFR, zwischen logarithmiertem NT-proBNP und logarithmierter PQ-, QRS- und QTc-Zeit zeigte sich eine signifikante positive Korrelation.

Der Endpunkt ASCVD/T trat bei 60 Teilnehmern ein, der Endpunkt HF/T betraf 42 Teilnehmer. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte für höhere NT-proBNP-Tertilen sowie weiter fortgeschrittene *chronic kidney disease* (CKD) Stadien für beide Endpunkte ein signifikant schlechteres Überleben. Für die EKG-Parameter zeigte sich hier lediglich beim Endpunkt HF/T für höhere PQ-Zeit-Tertilen ein signifikant schlechteres Überleben.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde keiner der Endpunkte von den EKG-Parametern nach Korrektur für Alter und Geschlecht (Modell 1) sowie Nierenfunktion (Modell 2) prognostiziert. NT-proBNP erwies sich dagegen als starker Prädiktor für beide Endpunkte, besonders als kontinuierliche Expositionsvariable. Das Risiko für das Auftreten von HF/T war bei höheren NT-proBNP-Werten auch nach Korrektur für Nierenfunktion, kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren, und PQ-, QRS- und QTc-Zeit (Modell 6) immer noch neunfach signifikant erhöht (Log NT-proBNP kontinuierlich: Hazard Ratio (HR) 9,497 [95 % Konfidenzintervall (KI) 2,439 - 36,982]; 3. vs. 1. NT-proBNP-Tertile kategorial: HR 8,917 [95 % KI 1,518 - 52,380]). Für das Auftreten von ASCVD/T war die Assoziation etwas schwächer, als kontinuierliche Variable gingen erhöhte NT-proBNP-Werte bis in Modell 6 dennoch mit einem über vierfach erhöhten Risiko (Log NT-proBNP kontinuierlich: HR 4,570 [95 % KI 1,699 - 12,288]; 3. vs. 1. NT-proBNP-Tertile kategorial: HR 2,887 [95 % KI 0,979 – 8,511]) einher.

In der ROC-Kurve wurde das Auftreten der beiden Endpunkte innerhalb von fünf Jahren am zuverlässigsten von NT-proBNP vorhergesagt, unter den EKG-Parametern erzielte die PQ-Zeit den größten prädiktiven Nutzen.

## Diskussion

Die Korrelation zwischen sinkenden eGFR-Werten bei fortschreitender eingeschränkter Nierenfunktion und steigenden NT-proBNP-Werten ist bekannt. Dennoch etabliert sich NT-proBNP als von der Nierenfunktion unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Die vorliegende Arbeit kann NT-proBNP auch nach Nierentransplantation als starken Prädiktor, unabhängig von der Transplantatfunktion, für kardiovaskuläre Ereignisse bestätigen, insbesondere bezüglich der Dekompensation einer Herzinsuffizienz, aber auch für das Auftreten von ASCVD.

Die untersuchten EKG-Parameter PQ-, QRS, und QTc-Zeit stellten sich weder als unabhängige Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse dar, noch verbesserten sie die Prädiktion mittels NT-proBNP. Sie zeigten Korrelationen zu höheren NT-proBNP-Werten, aber keine signifikante Prädiktion bezüglich des Endpunktes ASCVD/T. Für den Endpunkt HF/T prädictierten längere PQ- und QTc-Zeiten in univariaten, nicht aber in multivariaten Regressionsanalysen ein erhöhtes Risiko. Als Limitation erscheint die relativ geringe Teilnehmerzahl von HOME ALONE, und eine Analyse mit deutlich höherer

Probandenzahl könnte eventuell für diese EKG-Parameter bei Nierentransplantierten eine eigenständige Prädiktion erlauben.

### Eigenanteil und Fazit

Der Einschluss der Probanden in die HOMe ALONE Studie sowie Erhebung von Primärdaten, Durchführung der Follow-Up-Untersuchungen und prospektive Nachbeobachtung der Probanden war Fokus eigenständiger Promotionsarbeiten; in der vorliegenden Promotionsarbeit wurden auf Grundlage der HOMe ALONE Datenbank die vorliegenden EKGs analysiert und die Assoziation von EKG-Parametern sowie dem Biomarker NT-proBNP zu den vordefinierten kardiovaskulären Endpunkten untersucht. Damit wurden durch die vorliegende Promotionsarbeit erstmalig bei Nierentransplantierten NT-proBNP und EKG-Parameter gemeinsam bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse, definiert als die beiden Endpunkte ASCVD/T und HF/T, untersucht.

Zukünftige Studien sollten Referenzwerte etablieren, die die Interpretation von NT-proBNP bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Nierentransplantierten standardisieren, und entsprechende Empfehlungen zum klinischen Vorgehen erarbeiten, um aus der Risikoprädiktion eine konkrete Prognoseverbesserung zu erzielen.

### 1.2 Summary

## Predicting cardiovascular outcome for kidney transplant recipients: Are ECG-parameters and NT-proBNP complementary or redundant prognostic markers?

### Introduction

Kidney transplantation is the best therapeutic option for patients with end-stage kidney disease (ESKD). While transplantation is proven to significantly lower the high cardiovascular morbidity and mortality that are associated with impaired renal function, kidney transplant recipients (KTRs) remain at higher risk for cardiovascular events compared to the general population. The cardiac biomarker N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is well established for predicting cardiovascular outcome for KTRs, yet there is hardly any corresponding data concerning observable changes in electrocardiography (ECG). It is therefore unclear at present, whether ECG-parameters and NT-proBNP can provide complementary or redundant prognostic information for KTRs.

### Methods

The prospective cohort study HOMe ALONE (Heterogeneity of Monocytes and Echocardiography among allograft recipients in nephrology) recruited 184 KTRs who had received their transplant a median of 5.4 years (*interquartile range* (IQR) [2.0; 9.3]) before study inclusion. Two combined endpoints were assessed during a follow-up of  $5.4 \pm 1.7$  years: (1) Incident atherosclerotic cardiovascular disease or all-cause-death (ASCVD/T), and (2) incident hospitalization due to

decompensated heart failure or all-cause-death (HF/T). Measurements of NT-proBNP and estimated glomerular filtration rate (eGFR) and ECG recording were conducted at baseline, and preexisting cardiovascular conditions and risk factors were documented. Statistical analysis included Spearman correlation, univariate Kaplan Meier analysis, multivariate Cox regression analysis and receiver operating characteristic (ROC), to assess the relation between NT-proBNP and ECG-parameters PQ-, QRS- and QTc-intervals and prognostic association to both endpoints.

## Results

At study initiation, patients within the highest NT-proBNP tertile tended to be older, had lower eGFR, higher systolic blood pressure, and a higher prevalence of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), diabetes and smoking. They presented a higher prevalence of atrial fibrillation, atrioventricular and bundle branch block, and longer median PQ- and QTc-intervals. Log NT-proBNP correlated significantly negatively with eGFR, it also showed significant correlation to log PQ-, log QRS- and log QTc-intervals.

60 patients met the ASCVD/T endpoint, 42 met the HF/T endpoint. In Kaplan Meier analysis, both endpoints occurred more often in patients within higher NT-proBNP tertiles, and in patients with more advanced kidney disease. HF/T occurred more often in patients with higher tertiles of PQ-intervals; no further significant associations between ECG parameters and cardiovascular endpoints were observed. In Cox regression analysis, after correcting for age and gender (model 1) as well as renal function (model 2), none of the ECG-intervals predicted cardiovascular endpoints. For both predefined endpoints, NT-proBNP remained a strong independent predictor: Even after correcting for renal function, cardiovascular comorbidities and risk factors, PQ-, QRS- and QTc-Interval (model 6), NT-proBNP predicted a ninefold increased risk for HF/T (log NT-proBNP: HR 9.497 [2.439 - 36.982]; 3rd vs. 1st NT-proBNP tertile: HR 8.917 [1.518 - 52.380]). Prediction of ASCVD/T was slightly less pronounced: Nevertheless, in the fully adjusted model 6, log NT-proBNP as a continuous variable predicted a fourfold risk increase for ASCVD/T (log NT-proBNP: HR 4.570 [1.699 - 12.288]; 3rd vs. 1st NT-proBNP tertile: HR 2.887 [95 % KI 0.979 – 8.511]).

In ROC analyses, NT-proBNP yielded the highest area under the curve, and thus again best predicted both cardiovascular endpoints within five years; among ECG-intervals PQ-interval showed the highest area under the curve.

## Discussion

Despite the known correlation between kidney function and plasma NT-proBNP, NT-proBNP has been established as a predictor of cardiovascular events independent of present kidney function. These HOMe ALONE analyses confirm NT-proBNP as a strong prognostic cardiovascular marker, which predicts decompensated heart failure as well as atherosclerotic cardiovascular events among kidney transplant recipients independently from allograft function.

In contrast, among ECG parameters, neither PQ-interval, nor QRS-interval, nor QTc-interval independently predicted cardiovascular events, and they did not enhance outcome prediction by NT-proBNP. There were correlations between ECG-intervals and NT-proBNP, and longer PQ- and QTc-intervals were associated with worse outcome regarding HF/T in univariate analyses, but not after adjustment for confounders.

As a limitation, the study size of HOMe ALONE is relatively small, and ECG parameters might become independent cardiovascular risk predictors in even larger cohort studies.

### **Authors' contribution and Conclusion**

The process of including participants in the HOMe ALONE study, baseline data collection and follow up examination and enquiry were conducted as part of other doctoral theses; the present doctoral thesis analyzed ECG and data of the HOMe ALONE study regarding the association of ECG-markers and biomarker NT-proBNP to predefined cardiovascular endpoints. This present doctoral thesis offers the first analysis of NT-proBNP combined with ECG-markers regarding risk prediction of cardiovascular events in kidney transplant recipients, reflected by endpoints ASCVD/T and HF/T.

Future studies should explore reference concentrations to standardize interpretation of NT-proBNP for impaired renal function and kidney transplant recipients, so further recommendations regarding clinical proceedings can be established that would allow for tangible risk prevention and improved outcome.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Stellenwert der Nierentransplantation und Charakteristika der Wartelisten-Patienten**

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bedürfen zum Überleben einer geeigneten Nierenersatztherapie, verfügbar sind Hämo- oder Peritoneal-Dialyse sowie die Nierentransplantation. Die Transplantation hat sich hierunter als überlegene Therapie-Option erwiesen, da die Lebensqualität und Lebenserwartung verglichen mit Dialyse-Patienten bei Nierentransplantierten signifikant besser sind [24,167,179]. Dieser Effekt scheint sich mit fortschreitender Zeit nach Transplantation deutlicher abzuheben, insbesondere das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zeigt sich reduziert, darüber hinaus liegt die Mortalität nach Transplantation in rezenteren Studien niedriger als in früheren Jahren [119,167].

In Deutschland befanden sich laut Angaben der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) 11.903 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation im Berichtsjahr 2020, von diesen erhielten im Jahresverlauf 1.909 ein Transplantat, während 390 Patienten der Warteliste verstarben [200]. Es gab in dem Jahr 2.926 Anmeldungen, davon 2.555 Neuankündigungen<sup>1</sup>. Mit diesen Zahlen liegt die Nierentransplantation weit vor denen für Warteliste, Anmeldung und erfolgter Transplantation von Leber, Herz, Lunge oder Pankreas.

Die Zahl der Patienten, die laut „Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse, erstellt im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)“ Dialyse erhielten, lag mit insgesamt 93.089 Patienten deutlich über der Anzahl auf der Warteliste für eine Nierentransplantation; die Zahl der Patienten mit neu begonnener Dialyse im Jahr 2019 betrug 12.648, davon entfielen 1.344 auf Peritonealdialyse und 11.340 auf Hämodialyse. Beinahe die Hälfte der Patienten mit neu begonnener Hämodialyse gehören zur Altersgruppe 75 Jahre und älter, mit 5.070 Patienten [198].

Somit kommen im Verhältnis auf jede der 2020 transplantierten Nieren über sechs neu dialysepflichtige Patienten, was den bekannten Mangel an Spenderorganen bedingt.

Interessant ist hier die Prävalenz der renalen Grunderkrankung in den jeweiligen Gruppen, da die bedeutendsten kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie mit der diabetischen und vaskulären Nephropathie in über 45 % der Fälle Ursache der Dialysepflichtigkeit sind (Stand 2019 in Deutschland). Betrachtet man lediglich die 2019 erstmalig dialysierten Patienten in Deutschland steigt der Anteil auf über 49 % der Fälle, Tabelle 1 gibt dazu eine Übersicht [198].

---

<sup>1</sup> Der DSO Jahresbericht 2023 zeigt leicht verbesserte Zahlen, mit 10.545 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation, von denen im Jahresverlauf 2.122 ein Transplantat erhielten, während 289 Patienten der Warteliste verstarben, bei 2.617 Anmeldungen zur Transplantation, davon 2.299 Neuankündigungen [203].

*Tabelle 1: Übersicht der renalen Grunderkrankung bei Nierentransplantierten 2020 sowie Dialyse-Patienten 2019 (nach „Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse“ des G-BA) [198].*

<b>Renale Grunderkrankung</b>	<b>Gesamtheit dialysepflichtiger Patienten 2019 (Deutschland)</b>	<b>Gesamtheit erstmalig dialysierter Patienten 2019 (Deutschland)</b>
Diabetische Nephropathie	23,36 %	25,54 %
Vaskuläre Nephropathie	21,88 %	23,76 %
glomeruläre Nephropathie (ohne diabetische)	17,00 %	12,59 %
Interstitielle Nephropathie	5,06 %	3,43 %
Zystennieren	6,40 %	4,54 %
Systemerkrankungen	3,71 %	3,88 %
andere Nierenerkrankungen	22,60 %	27,26 %
unbekannt	0 %	0 %

Naturgemäß besteht ein erhöhtes Mortalitäts-Risiko für die Gesamtheit der Dialyse-Patienten im Vergleich zu den Wartelisten-Patienten, da Gründe, aus denen Patienten nicht gelistet werden, bereits mit einer niedrigeren Lebenserwartung einhergehen [24,176,185].

Es stellt sich folglich zunächst die Frage, ob die diabetische und hypertensive Nephropathie unter den Wartelisten-Patienten weniger vertreten ist als unter der Gesamtheit der dialysepflichtigen Patienten. Betrachtet man die entsprechenden Zahlen der USA<sup>2</sup> für das Jahr 2018 in Tabelle 2, so erreichen die diabetische und hypertensive Nephropathie zusammen mit über 75 % einen noch größeren Anteil als Ursache für Dialysepflichtigkeit als in Deutschland [199]. Unter den Wartelisten-Patienten sowie den Nierentransplantat-Empfängern ist der Anteil dieser Nephropathien mit insgesamt 59,8 % bzw. 51,1 % deutlich geringer [67].

---

<sup>2</sup> Ein Vergleich entsprechender Zahlen aus Deutschland ist erschwert, da der DSO Jahresbericht die renale Grunderkrankung für die Warteliste für Nierentransplantation entsprechend ICD-10 Kodierung berichtet, was einen präzisen Vergleich zum Jahresbericht des G-BA erschwert; daher wurden im Folgenden Daten aus den USA verglichen.

*Tabelle 2: Übersicht der renalen Grunderkrankung in den USA 2018 für dialysepflichtige Patienten, NTx-Wartelisten-Patienten und NTx-Empfänger (nach dem „USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States 2020“ sowie Hart et al.)[67,199]*

<b>Renale Grunderkrankung</b>	<b>Gesamtheit dialyse- pflichtiger Patienten 2018 (USA) [199]</b>	<b>Gesamtheit erstmalig dialyse- pflichtiger Patienten 2018 (USA) [199]</b>	<b>NTx- Wartelisten- Patienten 2018 (USA) [67]</b>	<b>NTx- Empfänger 2018 (USA) [67]</b>
Diabetische Nephropathie	45,9 %	47,2 %	38,2 %	30,0 %
Hypertensive Nephropathie	29,6 %	28,9 %	21,6 %	21,1 %
Glomerulonephritis	10,1 %	7,0 %	14,1 %	18,0 %
Zystennieren	2,7 %	2,8 %	8,5 %	11,8 %
andere Nierenerkrankungen	11,7 %	14,1 %	17,6 %	19,1 %

Abkürzungen: NTx: Nierentransplantation; USRDS: United States Renal Data System.

Um diesem Unterschied Rechnung zu tragen, wurden in mehreren Studien Patienten nach Nierentransplantation mit denen auf der Warteliste verglichen, auch hier zeigte sich eine signifikant niedrigere Mortalität bei den Transplantierten [24,167,185]. Insbesondere Chaudhry et al. versuchten 2022 mittels Meta-Analyse Subgruppen unter Wartelisten-Patienten zu identifizieren, die bezüglich Mortalität mehr oder weniger von der Transplantation profitieren würden, dies gelang nicht aufgrund der Heterogenität der untersuchten Daten [24]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass unter den Nierentransplantierten diejenigen Patienten eine vergleichsweise hohe kardiovaskuläre Mortalität aufwiesen, bei denen diabetische und hypertensive Nephropathie die Niereninsuffizienz verursachten, auch wenn diese Mortalität durch die Transplantation bereits signifikant reduziert wurde [55,119].

Zusammenfassend leiden Nierentransplantierte zwar seltener an diabetischer oder hypertensiver Nephropathie als renale Grunderkrankung als die Gesamtheit der Dialysepflichtigen, die Last dieser beiden klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren ist aber auch hier sehr präsent. Verglichen mit der Normalbevölkerung besteht bei den Wartelisten-Patienten ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, was durch erfolgte Nierentransplantation signifikant gesenkt wird. Dieser Zusammenhang unterstreicht die Bedeutung des Verlustes der Nierenfunktion als selbstständigen kardiovaskulären Risikofaktor, und das Potential der Nierentransplantation dieses Risiko zu senken [119].

## 2.2 Kardiovaskuläre Belastung vor möglicher Nierentransplantation

Neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie oder Rauchen ist die fortgeschrittene Nierenerkrankung ein signifikanter zusätzlicher Faktor für Vaskulopathien: Harnstoffspiegel, Inflammation und oxidativer Stress sind chronisch erhöht und bedingen zusätzliche Kalzifikationen [8,76,119,193].

Zu den genaueren Pathomechanismen verweisen mehrere Studien auf den Nachweis von Parathormon- und Endothelin-1-vermittelte Gefäßwandverdickung, erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt und Urämie, sowie den circulus vitiosus aus vermehrter Kalzifizierung von Plaques und Gefäßwänden als Folge und Kofaktor für Mikroinflammation und oxidativen Stress [7–9,12,58,59,72,131,144]. Williams et al. beschreiben 2020 in ihrem Review ein 15-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Dialyse-Patienten verglichen mit der Normalbevölkerung, als Ursachen wird neben chronischer (Mikro-)Inflammation und oxidativem Stress auf die *chronic kidney disease – mineral and bone disorder* (CKD-MBD) sowie die durch Urämie verursachte systemische mikrovaskuläre Dysfunktion eingegangen [48,61,76,120,183,192,194]. Ein weiteres Review aus demselben Jahr von Querfeld et al. beschreibt ebenfalls die multifaktoriellen vaskulären Pathologien bei eingeschränkter Nierenfunktion, mit besonderem Augenmerk auf eine mikrovaskuläre Rarefizierung als Folge von metabolischen, endokrinen und immunologischen Störungen, Hypertonie und Urämie; als Ursache für Minderperfusion, Fibrose und Endorganschäden reiht sich diese mikrovaskuläre Rarefizierung in die Kette der systemischen Pathologien als Folge von Niereninsuffizienz ein<sup>3</sup> [40,138,141,182]. Darüber hinaus wurde aufgrund der chronischen Mikroinflammation bei Dialyse-Patienten eine Verminderung von Fetuin-A beschrieben, ein Negativ-Akute-Phase-Protein, dessen Mangel mit systemischer Kalzifizierung einhergeht [70,121].

Neben diesen Mechanismen darf nicht vergessen werden, dass die Volumenbelastung und -Verschiebung durch intermittierende Dialyse an sich und das im Zusammenhang beschriebene *myocardial stunning* mit konsekutiver repetitiver kardialer Ischämie weitere Ursachen für Herzinsuffizienz darstellen und die gesteigerte kardiovaskuläre Mortalität mitbedingen [20,49,129,183]. Es zeigt sich also durch den Mangel einer funktionierenden Niere ein komplexes Bild an systemischen Pathomechanismen, die kardiovaskuläre Erkrankungen bedingen. Mit erfolgreichem Organersatz und damit Wiederherstellen einer physiologischen systemischen Nierenfunktion könnte das Voranschreiten dieser Vaskulopathien und kardialen Dysfunktion gebremst oder gar aufgehalten zu werden, beispielsweise durch Erholung der endothelialen Dysfunktion und Mikroangiopathie, oder Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion nach Nierentransplantation [19,53,176,183].

---

<sup>3</sup> Selbst für eine Shunt-Anlage vor Beginn der Hämodialyse konnte in einer Studie neben den zu erwartenden Veränderungen der lokalen Zirkulation auch am kontralateralen Arm eine eingeschränkte Vasodilatation beobachtet werden, dies wurde als mikrozirkulatorische systemische Folge von einer Veränderung der Makrozirkulation gewertet [58,108].

### 2.3 Kardiovaskuläre Entwicklung nach Nierentransplantation

Die Nierentransplantation bleibt für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die beste Therapieoption aufgrund von Verbesserung von Lebensqualität und Mortalität, insbesondere im langfristigen Verlauf [15,24,119,167,185]. Auch wenn viele der in Kapitel 2.1 und 2.2 aufgeführten Pathomechanismen durch den Organersatz behoben werden, liegen bei Transplantierten weiterhin im Vergleich zur Gesamtpopulation eine erheblich gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität vor, diese Diskrepanz ist gerade in der Altersgruppe unter 60 Jahren am deutlichsten ausgeprägt [1,15,24,145,161,167,179].

Bezüglich der individuell unterschiedlichen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bleiben für Transplantierte vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse und klassische Risikofaktoren wie Dyslipidämien, Diabetes, arterielle Hypertonie und Rauchen weiter relevant, lassen aber Lücken in der Vorhersage dieser Ereignisse bei den Transplantierten mit weniger ausgeprägten Risiko-Konstellationen [88,152]. Nachweislich steigern gerade eine diabetische oder hypertensive Nephropathie als renale Grunderkrankung neben fortgeschrittenem Alter und vorliegenden Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie (LV-Hypertrophie) die kardiovaskuläre Mortalität unter Transplantierten deutlich [55,83,119,161,185]. Auch wurde eine länger bestehende Dialysepflichtigkeit vor Transplantation als signifikanter Risikofaktor identifiziert [83,161,176].

An diesem Punkt werden auch Art und Zeitpunkt der Organspende relevant. Gerade Empfänger einer Lebend-Organspende sowie Empfänger einer präemptiven Nierentransplantation, also vor Einsetzen der Dialysepflichtigkeit<sup>4</sup>, haben eine höhere eGFR und besseres Transplantat-Überleben im Langzeitverlauf verglichen mit Empfängern einer postmortalen Organspende [54,114,188,189]. Im Gegensatz dazu nehmen die Wartezeiten bis zum Empfang eines postmortalen Spenderorgans zu, und entsprechend steigt das kardiovaskuläre Risiko der Transplantat-Empfänger in diesem Zeitraum [4,119]. Darüber hinaus ist eine eingeschränkte oder verzögerte Transplantat-Funktion selbst als kardiovaskulärer Risikofaktor beschrieben worden, sowohl kurzfristig postoperativ als auch langfristig, da erneut die Pathophysiologien einer eingeschränkten Nierenfunktion wirken [4,89,102,105]. Auch ist das inflammatorische kardiovaskuläre Risiko einer chronischen oder akuten Transplantat-Abstoßung nicht zu vernachlässigen [93,164,174].

Aufgrund dieser inhomogenen kardiovaskulären Last bei Transplantierten haben Gill et al. gezielt Wartelisten-Patienten nach niedrigem, mittlerem und hohem kardiovaskulären Risiko stratifiziert sowie den Empfang von Lebend- vs. postmortalen Spenderorganen berücksichtigt: Für Patienten der Hochrisiko-Gruppe, die eine postmortale Nierenspende erhielten, war die postoperative Mortalität deutlich länger erhöht im Vergleich zu ähnlichen Patienten auf der Warteliste [55]. Jedoch konnte nach

---

<sup>4</sup> Bedingung für die Aufnahme auf die Warteliste sowie für die Indikation zur Transplantation sind in Deutschland u.a. eine chronische Dialysebehandlung; eine Listung für eine präemptive Transplantation kann nur bei drei Ausnahmen erfolgen: Aufnahme im Rahmen der Vorbereitung einer Lebendnierentransplantation, sowie zu einer postmortalen Nierentransplantation bei Kindern sowie bei einer kombinierten Pankreas-Nierentransplantation [201].

ca. einem Jahr auch für diese Hochrisiko-Transplantierten eine signifikante Senkung der Mortalität im Vergleich zu Wartelisten-Patienten festgestellt werden, sodass weiterhin die Transplantation die langfristig überlegene Behandlungsoption darstellt [55].

In Anbetracht des hier beschriebenen signifikanten kardiovaskulären Risikos, das auch nach Nierentransplantation fortbesteht, ist eine Optimierung der Risikostratifizierung mittels kardiovaskulärer Biomarker oder weiterer diagnostischer Mittel für diese Patientengruppe äußerst relevant.

## 2.4 Biomarker und Elektrokardiographie als Prädiktoren bei nierentransplantierten Patienten

Im klinischen Alltag ist bekannt, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gängige kardiale Biomarker wie Troponin T und NT-proBNP häufig eleviert sind, ohne dass ein akutes Ereignis im Sinne eines Myokardinfarktes oder einer kardialen Dekompensation vorliegen muss; ein umfassendes Review ergab, dass Ursache dafür nicht lediglich eine verminderte renale Clearance dieser Biomarker sei, sondern die erhöhten Werte Ausdruck der Schwere der tatsächlich zugrundeliegenden kardialen Vorerkrankung darstellen [34]. Bedenkt man das überproportional hohe kardiovaskuläre Risiko vor, aber auch nach Nierentransplantation (vgl. Kapitel 2.2 und 2.3), tritt die Bedeutung klar hervor, diese klinisch relevanten Biomarker bei der vulnerablen Patientengruppe der Nierentransplantierten richtig anwenden und interpretieren zu können.

NT-proBNP hat sich in der Diagnostik der Herzinsuffizienz klar etabliert und ist fester Teil der aktuellen ESC-Leitlinien zu akuter und chronischer Herzinsuffizienz [33,50,81,82,99,112,117]. Darüber hinaus zeichnet sich NT-proBNP in der Literatur klar als Prädiktor für Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität sowie Hospitalisierung ab, auch bei anderen kardiovaskulären Erkrankungen wie Vorhofflimmern, Lungenarterienembolie oder Myokardinfarkt [124,126,190].

Dass höhere NT-proBNP-Werte eine höhere Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität zuverlässig vorhersagen, wurde auch bei Vorliegen einer mehr oder weniger ausgeprägten eingeschränkten Nierenfunktion oder Dialysepflichtigkeit nachgewiesen; auch nach Korrektur für Parameter der Nierenfunktion fand sich meist ein deutlich schlechteres Outcome bei eingeschränkter Nierenfunktion [11,33,146–148,177]. Kürzlich konnte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im multivariaten Modell für steigende NT-proBNP-Werte ein deutlich erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz nachgewiesen werden, auch für diese Population wurde NT-proBNP als Marker für subklinische kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben [11].

NT-proBNP-Werte scheinen sich multifaktoriell bedingt zwischen asymptomatischen Dialyse-Patienten und Nierentransplantierten deutlich in Spektrum und Dynamik zu unterscheiden: Man fand signifikant höhere NT-proBNP-Werte bei Dialyse-Patienten im Vergleich zu Nierentransplantierten, auch hatten Wartelisten-Patienten signifikant niedrigere Werte als Dialyse-Patienten, die nicht gelistet waren [139]. Des Weiteren konnten über einen Verlauf von sechs Jahren bei Transplantierten stabile NT-proBNP-

Werte dokumentiert werden, während diese bei Dialyse-Patienten im Verlauf deutlich zunahmen; die im Zeitraum transplantierten ehemaligen Dialyse-Patienten boten wiederum sinkende NT-proBNP-Konzentrationen [140].

Aktuelle Studien konnten *B-type natriuretic peptide* (BNP) und NT-proBNP auch bei Nierentransplantierten als Prädiktoren für Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse nachweisen, in einem neueren Review wurde der Bedarf für weitere Studien zur Rolle von NT-proBNP bezüglich Diagnostik und Therapie von Herzinsuffizienz bei Transplantierten betont [15,84,157,187].

In unserer Arbeitsgruppe wurde in vergangenen Analysen NT-proBNP gemeinsam mit echokardiographischen Parametern untersucht, sowohl von Untersteller et al. bei Patienten mit CKD als auch von Emrich et al. bei Nierentransplantierten, um eine mögliche Optimierung der Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse zu ermöglichen [43,159,170,171]. In allen Arbeiten blieb NT-proBNP unabhängiger Prädiktor der beiden Endpunkte ASCVD und Tod jedweder Genese sowie Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese [43,159,170,171]. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mögliche Zusammenhänge zwischen EKG-Parametern und kardialen Biomarkern bei Nierentransplantierten bezüglich der genannten Endpunkte zu untersuchen.

Es wurden in der Literatur nicht nur klassische EKG-Parameter wie Rhythmus- und Leistungsstörungen (u.a. reflektiert in PQ-, QRS- und QTc-Zeit-Veränderungen), Repolarisationsstörungen oder LV-Hypertrophie-Zeichen (Sokolow-Lyon-Index, Cornell-Kriterien) bei eingeschränkter Nierenfunktion untersucht, ein Review von Skampardoni et al. hat daneben auch die neuere EKG-Marker wie die Novacode-Berechnung für LV-Hypertrophie, QT-Dispersion, QRS-T-Winkel bezüglich kardiovaskulärer Risikoprädiktion analysiert [155]. Für neuere Marker wurden bei vielversprechenden statistischen Ergebnissen Limitationen in der Anwendbarkeit angeführt (fehlende Standardisierung, spezielle Software-Analyse); bei klassischen EKG-Parametern zeigte sich statistisch kein einheitliches Bild in den verschiedenen Studien, hier wurde Potential für das Miteinbeziehen von Echokardiographie oder Labor-Biomarkern gesehen [5,26,29,90,97,155]. Ein anderes Review fand eine Assoziation von QTc-Zeit-Verlängerungen zum Auftreten eines plötzlichen Herztodes bei Dialyse-Patienten und postulierte ebenso das Einbeziehen von Biomarkern für kommende Studien [52,64,175].

In einer Analyse anhand der *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC) wurde besonders auf Veränderungen der PQ-, QRS- und QTc-Zeit eingegangen, diese wurden eindeutig als unabhängige Prädiktoren für kardiovaskuläre Mortalität beschrieben [35]. Gerade eine verlängerte QTc-Zeit konnte bereits bei gesunden Menschen als Risikofaktor für Mortalität, insbesondere aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse beschrieben werden, dies wurde auch für Dialyse-Patienten nachgewiesen [52,191].

Zu berücksichtigen sind jedoch deutliche Unterschiede in der Ausprägung und Prävalenz von EKG-Veränderungen im Vergleich von Dialyse-Patienten zu Nierentransplantierten. Beispielsweise zeigte die QTc-Zeit schon früh nach Transplantation eine signifikante Abnahme, möglicherweise aufgrund einer Normalisierung von Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt [42,122]. Eine andere Studie untersuchte die

Präsenz von EKG-Intervall-Verlängerungen ( $PR > 200$  ms,  $QRS > 110$  ms und/oder  $QTc > 450$  ms), deren Häufung mit einer höheren Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität assoziiert war [47]: Von Patienten ohne Intervall-Verlängerungen wurden 20,7 % transplantiert, dieser Anteil betrug nur 9,1 % bei Patienten mit zwei oder mehr Verlängerungen [47].

Buerschaper et al. untersuchten bei Wartelisten-Patienten bis inklusive ein Jahr nach Transplantation die Assoziation zwischen EKG-Veränderungen und kardiovaskulären Ereignissen, analysiert wurden Standard-EKG-Parameter sowie diverse vordefinierte T-Wellen-Veränderungen [18,109,134,150]. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde ein erhöhtes T:R-Verhältnis als stärkster Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert; pathologische Befunde des Sokolow-Lyon-Index und der QTc-Zeit blieben in der multivariaten Analyse ohne Signifikanz, jedoch zeigte sich die QTc-Zeit unter den Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen tendenziell verlängert [18].

Die Entscheidung in der vorliegenden Arbeit zur Analyse von Ruhe-EKG-Parametern zusätzlich zu NT-proBNP bezüglich der Endpunkte ASCVD bzw. Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese wurde getroffen, da das EKG einerseits im Gegensatz zur Echokardiographie häufiger, schneller und leichter reproduzierbar im klinischen Alltag verfügbar ist, und andererseits eine Vielzahl kardiovaskulärer Pathologien abbildet, die bei ASCVD und Herzinsuffizienz präsent sind. Gerade zum Nachweis von Rhythmus- oder Erregungsleitungsstörungen, die klar mit erhöhter Mortalität bei Transplantierten assoziiert sind, ist das EKG essentiell [96,100]. Darüber hinaus existieren deutlich mehr Studien zur Rolle von EKG-Veränderungen bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Dialyse-Patienten als bei Nierentransplantierten, insbesondere im langfristigen Verlauf, sodass hier eine wissenschaftliche Lücke geschlossen werden kann.

Wir entschieden uns dabei für NT-proBNP als Biomarker, da zuletzt bei CKD-Patienten für NT-proBNP eine statistisch signifikante Assoziation zu EKG-Veränderungen (PR-, QRS- und QTc-Zeit-Verlängerungen) und kardiovaskulären Ereignissen festgestellt wurde [98].

Nach unserem jetzigen Kenntnisstand gibt es keine andere Publikation, die bei Nierentransplantierten die gemeinsame Rolle von EKG-Veränderungen und NT-proBNP-Werten bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse untersucht.

## 2.5 Hypothese: Bei Nierentransplantierten ist NT-proBNP unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse; die zusätzliche Analyse von EKG-Parametern erbringt zur kardiovaskulären Prognoseabschätzung keinen zusätzlichen Benefit.

NT-proBNP wie auch veränderte EKG-Parameter sind getrennt als Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität etabliert, dies gilt auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Dialysepflichtigkeit. Bei Nierentransplantierten gibt es bisher wenige Studien, die den prognostischen Nutzen dieser Marker analysieren, nach aktuellem Kenntnisstand gibt es keine Publikation, in der die

gemeinsame Rolle von EKG-Veränderungen und NT-proBNP-Werten bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse dieser Patientengruppe untersucht wurde.

Vorangegangene Veröffentlichungen unserer Arbeitsgruppe haben sowohl bei CKD-Patienten als auch Nierentransplantierten NT-proBNP gemeinsam mit echokardiographischen Parametern bezüglich kardiovaskulärer Risikoprädiktion untersucht, NT-proBNP blieb hier unabhängiger Prädiktor, die Echokardiographie erbrachte keinen zusätzlichen prognostischen Nutzen [43,159,170,171].

Entsprechend wollen wir in der vorliegenden Arbeit NT-proBNP-Werte gemeinsam mit EKG-Parametern bei Nierentransplantierten zur kardiovaskulären Prognoseabschätzung analysieren. Unsere Hypothese lautet, dass NT-proBNP ein von EKG-Parametern unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Nierentransplantierten ist, und diese Prognoseabschätzung durch zusätzliche Analyse von EKG-Parametern nicht verbessert wird.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Studienaufbau**

Im Rahmen der prospektiven Kohorten-Studie HOMe ALONE (**H**eterogeneity of **M**onocytes and **E**chocardiography among **a**llograft **r**ecipients in **n**eurology) wurden insgesamt 184 nierentransplantierte Patienten rekrutiert. Diese waren in der Ambulanz der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten – des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg, angebunden. Hier wurden auch alle Untersuchungen der Studie durchgeführt.

Die Teilnehmer erhielten vor Studieneinschluss Informationen zur Studie durch ihren behandelnden Nephrologen sowie telefonisch durch die Verfasserin einer vorangegangenen Dissertation [78]. Die Teilnehmer bezeugten ihr Einverständnis schriftlich vor Beginn der Untersuchungen. Das Untersuchungsprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes geprüft und genehmigt (Nr. 08/10).

#### **3.2 Probandenkollektiv**

Einschlusskriterien waren Volljährigkeit sowie die erfolgreiche allogene Nierentransplantation mindestens 9 Monate vor Studienbeginn. Die Transplantatfunktion allgemein wurde nicht berücksichtigt.

Die Ausschlusskriterien lauteten:

- ein aktives Malignom / hämatologische Systemerkrankung
- eine HIV-Infektion
- das Vorliegen einer Schwangerschaft
- C-reaktives Protein (CRP) > 50 mg/dl
- das Vorliegen eines klinisch apparenten fieberhaften bzw. antibiotikapflichtigen Infektes am Untersuchungstag
- eine akute Nierenschädigung i.S. eines Kreatinin-Anstiegs um > 50 % innerhalb der vorangegangenen vier Wochen

Initial wurden 187 Teilnehmer rekrutiert, von denen 3 Teilnehmer direkt ausgeschlossen wurden, sodass 184 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen werden konnten.

#### **3.3 Datenerhebung**

##### **3.3.1 Labordiagnostik**

Am Untersuchungstag erfolgte die standardisierte Blutentnahme durch Punktions einer Armvene am sitzenden Patienten, nach 5-minütiger Ruhephase sowie mindestens 8-stündiger Nüchternheit. Zudem wurden 15 ml Spontanurin als Mittelstrahlurin gewonnen. Es wurden vier Blutentnahmefächer und

eine Urin-Monovette zur Bestimmung der in Tabelle 3 gelisteten Laborparameter an das Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes gesandt.

*Tabelle 3: Untersuchungsmaterial und Laborparameter*

<b>Blutentnahme-Röhrchen</b>	<b>Laborparameter</b>
2,7 ml EDTA-Monovette	Kleines Blutbild: Hämoglobin, MCH, Leukozyten, Thrombozyten Differentialblutbild: Granulozyten (neutrophile, eosinophile, basophile), Lymphozyten, Monozyten
2,7 ml EDTA-Monovette	Spiegelbestimmung: Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Cyclosporin A
4,7 ml Lithium-Heparin-Monovette	Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Eiweiß, Albumin GOT, GPT, Alkalische Phosphatase, LDH Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Glucose Troponin T, CRP, Ferritin, Eisen
4,7 ml Serum-Monovette	NT-proBNP, Parathormon (intakt)
<b>Urin-Röhrchen</b>	
10 ml Urin-Monovette	Urin-Status, -Sediment Kreatinin, Eiweiß, Albumin Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat

Abkürzungen: *CRP: C-reaktives Protein; EDTA: Ethyldiamintetraacetat; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HDL: high density lipoprotein; LDH: Laktatdehydrogenase; LDL: low density lipoprotein; MCH: mean corpuscular hemoglobin; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.*

Darüber hinaus wurden für spätere Analysen eine EDTA- und eine Serum-Monovette (jeweils 9 ml) sowie fünf Urin-Monovetten (1,8 ml) an das Labor der Klinik für Innere Medizin IV geschickt. Nach Zentrifugation der Blutproben wurden EDTA-Plasma, Serum und Urin eingefroren und bei -80°C gelagert.

Basierend auf diesen Laborparametern und vorliegenden Patientendaten wurden folgende Formeln verwendet.

Die Albuminurie wurde berechnet mittels Albumin-Kreatinin-Quotient, also:

$$\text{Albuminurie} = \text{Albumin [Urin]} (\text{mg}) / \text{Kreatinin [Urin]} (\text{g})$$

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses über die modifizierte MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*) berechnet, also:

$$\text{eGFR} = 175 \times \text{Serumkreatinin}^{-1,154} (\text{mg/dl}) \times \text{Alter}^{-0,203} (\text{Jahre})$$

Zusätzliche Multiplikation mit Faktor 0,742 falls weiblich,  
mit Faktor 1,212 falls schwarze Hautfarbe [107,108].

Entsprechend der eGFR wurden die Patienten in vier Gruppen entsprechend ihrer CKD-Stadien (*chronic kidney disease / chronische Nierenerkrankung*) eingeteilt (Tabelle 4).

*Tabelle 4: Gruppierung nach CKD-Stadien*

CKD-Stadien	eGFR (in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
CKD G1 / 2	≥ 90 bzw. 60 – 89
CKD G3a	45 – 59
CKD G3b	30 – 44
CKD G4 / 5	15 – 29 bzw. < 15

Abkürzungen: CKD: *chronic kidney disease / chronische Nierenerkrankung*; eGFR: *estimated glomerular filtration rate / geschätzte glomeruläre Filtrationsrate*.

### 3.3.2 Apparative Diagnostik

#### *Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index*

Die Körpergröße wurde barfuß an einer an der Wand befestigten Messlatte, das Gewicht ohne weiteres Entkleiden mit einer geeichten digitalen Körperwaage erfasst. Hieraus ergab sich der Body-Mass-Index (BMI) als:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / [\text{Körpergröße (m)}]^2$$

#### *Blutdruckmessung*

Die Blutdruckmessung erfolgte standardisiert mittels eines automatisierten Blutdruckmessgerätes (Dinamap V100, Anandic medical systems AG/SA, Dissenhofen, Schweiz). An beiden Armen wurden der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Pulsfrequenz gemessen; an Armen mit offener arteriovenöser Fistel wurde nicht gemessen. Die ersten beiden Messungen erfolgten im Sitzen, zunächst nach fünfminütiger Ruheperiode, dann nach weiteren zwei Minuten. Danach wurde im Stehen nach einer sowie weiteren fünf Minuten gemessen zum Ausschluss einer orthostatischen Dysfunktion.

Als Blutdruckwert wurde bei beidseitiger Messung der jeweils höhere Wert in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

### *Elektrokardiographie*

Das Schreiben eines Elektrokardiogramms (EKG) erfolgte ebenfalls am Untersuchungstag nach mindestens fünfminütiger Ruhephase in Rückenlage, durchgeführt durch qualifizierte Krankenschwestern der Abteilung für Nephrologie und Hypertonie, Universitätsklinikum des Saarlandes. Es wurde folgendes Gerät verwendet: Dr. Gerhard Schmidt PC-EKG SmartScript, Version 1.10R060 (Dr. Gerhard Schmidt GmbH, Neunkirchen/Saar, Deutschland). Ausgegeben wurde jedes EKG in Papierform sowie digital über das SmartView Programm der Dr. Gerhard Schmidt GmbH (Versionen V1.10R035, V1.10R040, V1.10R059, V1.10R060), inklusive der über das „*The University of Glasgow ECG Program*“ automatischen EKG-Analyse.

#### 3.3.3 EKG-Auswertung

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden alle vorliegenden EKGs nach einem zuvor festgelegten Schema von der Autorin dieser Arbeit ausgewertet. Das Schema zur Auswertung wurde im Vorfeld in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin – nach aktueller Studienlage (Zeitpunkt 08/21) entworfen und ist in Tabelle 5 dargestellt.

Die Auswertung erfolgte verblindet für alle zuvor analysierten Patientendaten, mit Ausnahme des Alters und des Geschlechtes.

*Tabelle 5: Zieltabelle EKG-Auswertung*

Merkmal	Definition / Einheit
Grundrhythmus	1 = Sinusrhythmus; 2 = Vorhofflimmern; 3 = Vorhofflimmern; 4 = Schrittmacher-Stimulation
Herzfrequenz	in [bpm]
Lagetyp	Indifferenztyp Linkstyp Rechtstyp SIQIII-Typ SISIISIII-Typ/Sagittal-Typ Steiltyp Überdrehter Linkstyp Überdrehter Rechtstyp
Blockbilder	1 = LSB; 2 = RSB; 3 = LAHB; 4 = LPHB
Extrasystolen	0 = keine VES; 1 = VES; 2 = Couplets; 3 = Triplets

Pardee-Q	0 = nein; 1 = ja
AV-Block	0 = nein; 1 = I; 2 = IIa (Wenkebach); 3 = IIb (Mobitz); 4 = III
PQ-Zeit	in [ms]
QRS-Zeit	
QT-Zeit	
QTc-Zeit	in [ms] berechnet nach Bazett: $QTc = QT\text{-Zeit [ms]} / [\sqrt{60 / \text{Herzfrequenz}}]$
RR-Abstand	in [sec]
Sokolow-Lyon-Index für linksventrikuläre Hypertrophie	in [mV]
Sokolow-Lyon-Index für rechtsventrikuläre Hypertrophie	
T-Wellen-Inversion	0 = nein; 1 = anteroseptal (I, aVL, V1-4); 2 = anterolateral (I, aVL, V5-6); 3 = Vorderwand; 4 = Hinterwand
Knotungen oder ähnliche Leitungsstörungen	
ST-Streckensenkungen	
ST-Streckenhebungen	
Niedervoltage	0 = nein; 1 = peripher; 2 = total
Maximale R-Zacken Amplitude in Brustwand	in [mV]
Maximale R-Zacken Amplitude in Extremitäten	
Maximale S-Zacken Amplitude in Brustwand	
Maximale S-Zacken Amplitude in Extremitäten	
R/S-Umschlag	Vor V1; V1/V2; V2/V3; V3/V4; V4/V5; V5/V6; bis V6 nicht erreicht
S-Persistenz	0 = nein; 1 = ja

Abkürzungen: bpm: beats per minute / Schläge pro Minute; LSB: Linkschenkelblock; RSB: Rechtsschenkelblock; LAHB: Linksanteriorer Hemiblock; LPHB: Linksposteriorer Hemiblock; VES: Ventrikuläre Extrasystolen; AV-Block: Atrioventrikulärer Block.

### 3.3.4 Daten- und Anamneseerhebung mittels Fragebogen

Die anamnestischen Daten zu Vorerkrankungen (kardiovaskulär, onkologisch, chronisch-inflammatorisch), Medikation und kardiovaskulärem Risikoprofil sowie Symptomen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung (pAVK) und koronaren Herzerkrankung (KHK) wurden mittels

standardisiertem WHO-Fragebogen (siehe Anhang) erfasst [143]. Zudem wurden hier sportliche Aktivität, Fernseh- und Alkoholkonsum abgefragt.

Prävalente atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) wurden folgendermaßen definiert:

- Prävalente KHK: stattgehabter Myokardinfarkt, chirurgische und / oder interventionelle Koronar-Revaskularisation
- Prävalente zerebrovaskuläre Erkrankung: stattgehabter Apoplex (mit Symptomen > 24h [22]), chirurgische (Thrombendarteriektomie) oder interventionelle (Stentung) Revaskularisation der Aa. carotides
- Prävalente pAVK: nicht-traumatische Extremitäten-Amputation oberhalb des Sprunggelenks und / oder stattgehabte chirurgische (Thrombendarteriektomie oder Bypass) oder interventionelle (Stentung oder Angioplastie) Revaskularisation der Becken- / Beinarterien.

Vorliegen von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wurde wie folgt definiert:

- Nikotinkonsum: mindestens eine Zigarette innerhalb der letzten 28 Tage
- Diabetes mellitus: Nüchtern-Blutzucker  $\geq 126$  mg/dl, antidiabetische Medikation, ärztlich vordiagnostizierter oder anamnestisch angegebener Diabetes mellitus
- Positive Familienanamnese vorzeitiger kardiovaskulärer Ereignisse: akuter Myokardinfarkt und / oder Apoplex vor dem 60. Lebensjahr bei Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister)

Die in den Fragebögen gemachten Angaben wurden mit den aktuellsten Arztbriefen abgeglichen und die Fakten gegebenenfalls erneut mit den behandelnden Ärzten oder den Teilnehmer telefonisch abgestimmt.

### 3.3.5 Prospektive Nachbeobachtung zur Erfassung kardiovaskulärer Ereignisse

Im Rahmen der Nachbeobachtung der Teilnehmer wurde im Zeitraum 05/2014 bis 10/2015 sowie 06/2018 bis 10/2019 eine erneute Befragung der Teilnehmer im Rahmen einer weiteren Promotionsarbeit durchgeführt. Wenn nötig wurden auch die betreuenden Ärzte kontaktiert. Es wurde 2014/2015 der bereits in Kapitel 3.3.4 beschriebene WHO-Fragebogen verwendet mit wenigen anlassbedingten Änderungen. Die Befragung 2018/2019 wurde mittels weiterer Konkretisierung des Fragebogens durchgeführt. Beide Versionen finden sich im Anhang.

Zuvor wurden zwei Endpunkte definiert, nämlich das kombinierte Auftreten von ASCVD und Tod jedweder Ursache, oder das kombinierte Auftreten einer Hospitalisierung aufgrund akuter kardialer Dekompensation und Tod jedweder Ursache.

Die Definitionen der zu ASCVD gezählten Ereignisse, nämlich das Auftreten einer KHK, zerebrovaskulären Erkrankung und / oder pAVK richtet sich nach der entsprechenden Definition in Kapitel 3.3.4.

Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund akuter kardialer Dekompensation“ wurde definiert als die stationäre Aufnahme aufgrund einer kardialen Dekompensation (Klinik: Dyspnoe) kombiniert mit

- klinischen Untersuchungszeichen einer kardialen Dekompensation bei Inspektion (peripherie Ödeme) oder Auskultation (pulmonale Rasselgeräusche) und / oder
- radiologischen Zeichen einer kardialen Dekompensation (Kardiomegalie, Lungenödem, und / oder Pleuraergüsse).

Alle anamnestizierten Ereignisse wurden nach Einholen der entsprechenden Arztbriefe und Befunde durch einen Arzt geprüft.

### 3.4 Statistische Auswertung

Die beschriebenen Daten wurden mittels Microsoft Excel dokumentiert und verwaltet (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA), die statistische Auswertung sowie Erstellung der Abbildungen erfolgte mittels SPSS Statistics 21 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben; lag keine Normalverteilung vor, wurden sie als Median mit 25. und 75. Perzentile angegeben. Für kategoriale Variablen wurden Absolutwerte mit dem Prozentsatz am Gesamtkollektiv angeführt.

Statistische Signifikanz wurde definiert als Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$ .

Der Korrelationskoeffizient von zwei kontinuierlichen Variablen wurde mittels Spearman-Test berechnet. Eine Korrelation von  $r = 0,2 - 0,4$  wurde als schwach, von  $r = 0,4 - 0,7$  als moderat und  $r = 0,7 - 0,9$  als stark bewertet (nach Brosius 2002, S. 501 [17]).

Es erfolgte eine Stratifizierung der Teilnehmer in Tertilen für die ExpositionsvARIABLEN NT-proBNP, PQ-Zeit, QRS-Zeit und QTc-Zeit (siehe Tabelle 6) sowie nach CKD-Stadium (entsprechend der eGFR nach MDRD). Entsprechend wurden univariate Kaplan-Meier-Analysen mit nachfolgendem Log-Rank-Test für die stratifizierten ExpositionsvARIABLEN durchgeführt.

*Tabelle 6: Grenzwerte der Tertilen-Einteilung*

Variable	1. Tertile	2. Tertile	3. Tertile
NT-proBNP	15 – 228 ng/l	230 – 737 ng/l	739 – 15.579 ng/l
PQ-Zeit	$\leq 160$ ms	$160 < x < 180$ ms	$\geq 180$ ms
QRS-Zeit	$\leq 90$ ms	$90 < x < 95$ ms	$\geq 95$ ms
QTc-Zeit	$\leq 389$ ms	$389 < x < 414$ ms	$\geq 414$ ms

Als nächstes folgte die univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse von logarithmierten ExpositionsvARIABLEN (Log NT-proBNP, Log PQ-Zeit, Log QRS-Zeit, Log QTc-Zeit); diese wurden als lineare Variablen sowie als kategoriale Variablen nach der beschriebenen Tertilen-Stratifizierung betrachtet.

Die Cox-Regressionsanalyse wurde initial univariat berechnet (= Modell 1), im Folgenden wurde in Modell 2 bis 5 bzw. 6 schrittweise für vordefinierte Variablen adjustiert. Tabelle 7 gibt eine Übersicht der Modelle. Die Zahl der Modelle unterscheidet sich nach ExpositionsvARIABLE: ist ein logarithmierter EKG-Parameter ExpositionsvARIABLE, endet die multivariate Analyse mit Modell 5 (zusätzlich adjustiert für Log NT-proBNP); ist Log NT-proBNP selbst die ExpositionsvARIABLE, wird in Modell 5 zusätzlich für Log PQ-Zeit adjustiert, und die multivariate Analyse endet mit Modell 6 (zusätzlich Adjustierung für Log QRS-Zeit und Log QTc-Zeit).

Zuletzt wurde für das Auftreten beider vordefinierter Endpunkte innerhalb von 5 Jahren seit Studienbeginn die *Receiver-Operating-Characteristic* (ROC) analysiert.

Tabelle 7: Übersicht der Modelle für Cox-Regressionsanalyse mit enthaltenen Variablen

Variablen	Modell 2	Modell 3	Modell 4	Modell 5	Modell 6
<i>Personenbezogene Einflüsse</i>					
Alter	<b>enthalten</b>	enthalten	enthalten	enthalten	enthalten
Geschlecht	<b>enthalten</b>	enthalten	enthalten	enthalten	enthalten
<i>Nierenfunktion</i>					
eGFR (MDRD)		<b>enthalten</b>	enthalten	enthalten	enthalten
Log Albuminurie		<b>enthalten</b>	enthalten	enthalten	enthalten
<i>Kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren</i>					
Prävalente CVD			<b>enthalten</b>	enthalten	enthalten
Diabetes mellitus			<b>enthalten</b>	enthalten	enthalten
BMI			<b>enthalten</b>	enthalten	enthalten
Blutdruck (syst.)			<b>enthalten</b>	enthalten	enthalten
Nikotinabusus			<b>enthalten</b>	enthalten	enthalten
Cholesterin gesamt			<b>enthalten</b>	enthalten	enthalten
<i>Bei Expositionsvariable (Log) NT-proBNP</i>					
Log PQ-Zeit				<b>enthalten</b>	enthalten
Log QRS-Zeit					<b>enthalten</b>
Log QTc-Zeit					<b>enthalten</b>
<i>Bei Expositionsvariable (Log) PQ- / QRS- / QTc-Zeit</i>					
Log NT-proBNP				<b>enthalten</b>	

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CVD: cardiovascular disease / kardiovaskuläre Erkrankungen; eGFR: estimated glomerular filtration rate / geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; syst.: systolisch.

Der Einschluss der Probanden in die HOMe ALONE Studie sowie Erhebung von Primärdaten, Durchführung der Follow-Up-Untersuchungen und die prospektive Nachbeobachtung der Probanden war Fokus eigenständiger Promotionsarbeiten; in der vorliegenden Promotionsarbeit wurde auf Grundlage der HOMe ALONE Datenbank die Assoziation von EKG-Parametern sowie dem Biomarker NT-proBNP zu den vordefinierten kardiovaskulären Endpunkten untersucht.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Baseline-Charakteristika**

Von allen untersuchten Teilnehmern wurden 184 in die Studie eingeschlossen. In dieser Gesamtkohorte lagen bei 4 Studienteilnehmern keine EKGs vor, bei 6 Studienteilnehmern wurde initial kein NT-proBNP bestimmt; diese wurden dennoch in den folgenden univariaten Analysen berücksichtigt. Das Durchschnittsalter der Kohorte lag bei  $55,9 \pm 12,6$  Jahren, sie bestand aus 69 Frauen und 115 Männern (37,5 % resp. 62,5 %). Die allogene Nieren-Transplantation lag im Median 5,4 Jahre (IQR [2,0; 9,3]) zurück, die mittlere eGFR nach MRDR betrug  $46,4 \pm 16,9$  ml/min/1,73 m<sup>3</sup>, bei einer medianen Albuminurie von 46,4 mg/g Kreatinin (IQR [11,1; 186]).

Eine prävalente ASCVD bestand zu Studienbeginn bei 44 (23,9 %) der Teilnehmer, 24 (13 %) der gesamten Kohorte waren Raucher, 54 (29,3 %) waren Diabetiker. Der systolische Blutdruck betrug  $147 \pm 20$  mmHg, der diastolische Blutdruck  $87 \pm 11$  mmHg, das Gesamtcholesterin  $201 \pm 40$  mg/dl.

In der Gesamtkohorte lag das mediane NT-proBNP bei 364 ng/l (IQR [154; 961]). Bei insgesamt 10 (5,4 % der Gesamtkohorte, bzw. 5,6 % der 180 Probanden mit EKG) lag ein Vorhofflimmern vor, die restlichen Teilnehmer hatten Sinusrhythmus bei einer mittleren Herzfrequenz von  $63 \pm 12$  bpm (*beats per minute*). Die meisten der Teilnehmer hatten weder einen AV- oder Schenkelblock, nämlich 159 (86,4 %) bzw. 168 (91,3 %) der Gesamtkohorte (entspricht 88,3 % bzw. 93,3 % der 180 Probanden mit EKG). Die mediane PQ-Zeit betrug 170 ms (IQR [155; 180]), die mediane QRS-Zeit 95 ms (IQR [90; 100]), die nach Bazett frequenzkorrigierte mediane QT-Zeit (QTc) betrug 402 ms (IQR [382; 422]).

Neben einer Zusammenfassung der allgemeinen Charakteristika der Gesamtkohorte stellt die folgende Tabelle 8 diese auch stratifiziert nach NT-proBNP-Tertile dar. Im Vergleich zur Gesamtheit zeichnet sich die oberste Tertile mit den höchsten NT-proBNP-Werten durch ein höheres Alter, niedrigere eGFR und eine deutlich höhere Albuminurie aus, bei höherer Prävalenz von ASCVD und Diabetes mellitus. Auch der systolische Blutdruck der obersten NT-proBNP-Tertile lag höher, nicht aber der diastolische Blutdruck oder das Gesamtcholesterin.

Auch bezüglich der EKG-Parameter unterschied sich die oberste NT-proBNP-Tertile von den anderen Tertilen, mit einer höheren mittleren Herzfrequenz, längerer PQ-Zeit, längerer QTc-Zeit und höherer Prävalenz von Vorhofflimmern, AV- und Schenkelblock. Die QRS-Zeit unterschied sich nicht zwischen den NT-proBNP-Tertilen.

Tabelle 8: Baseline-Charakteristika der gesamten Kohorte sowie unterteilt nach NT-proBNP-Tertilen

Baseline-Charakteristika	Gesamt	NT-proBNP		
		1. Tertile 15 – 228 ng/l	2. Tertile 230 – 737 ng/l	3. Tertile 739 – 15.579 ng/l
n	184	59	60	59
<i>Personenbezogene Daten</i>				
Weibliches Geschlecht [ja; n [%]]	69 (37,5 %)	20 (33,9 %)	23 (38,3 %)	24 (40,7 %)
Alter [Jahre]	55,9 ± 12,6	48,6 ± 12,1	57,3 ± 10,8	61,3 ± 11,7
Zeit seit NTx [Jahre] *	5,4 [2,0; 9,3]	2,3 [2,1; 8,5]	6,4 [1,8; 9,3]	12,7 [2,2; 9,7]
<i>Kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren</i>				
Prävalente CVD [ja; n [%]]	44 (23,9 %)	4 (6,8 %)	13 (21,7 %)	25 (42,4 %)
Diabetes mellitus [ja; n [%]]	54 (29,3 %)	9 (15,3 %)	14 (23,3 %)	29 (49 %)
Nikotinabusus [ja; n [%]]	24 (13 %)	5 (8,5 %)	7 (11,7 %)	12 (20,3 %)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27 ± 6	27 ± 5	27 ± 5	27 ± 6
Blutdruck systolisch [mmHg]	147 ± 20	138 ± 12	145 ± 20	157 ± 23
Blutdruck diastolisch [mmHg]	87 ± 11	88 ± 8	86 ± 11	86 ± 14
<i>Laborparameter</i>				
eGFR nach MDRD [ml/min/1,73 m <sup>3</sup> ]	46,4 ± 16,9	54,0 ± 16,7	46,9 ± 16,7	38,3 ± 14,1
Albuminurie [mg/g Kreatinin] *	46,4 [11,1; 186,0]	23,6 [10,1; 76,9]	40,5 [10,7; 103,9]	132,9 [20,7; 508,8]
NT-proBNP [ng/l] *	364 [154; 961]	117 [81; 154]	364 [286; 517]	1550 [949; 2373]
Troponin T [ng/l] *	17 [11; 31]	12 [8; 16]	15 [12; 22]	33 [19; 44]
Hämoglobin [g/dl]	13,1 ± 1,6	13,6 ± 1,4	13,2 ± 1,5	12,4 ± 1,6
CRP [mg/l] *	2,2 [1,0; 5,6]	2,0 [0,9; 4,9]	1,9 [0,7; 4,3]	3,6 [1,2; 10,0]
Cholesterin gesamt [mg/dl]	201 ± 40	199 ± 34	205 ± 40	199 ± 45
LDL-Cholesterin [mg/dl]	115 ± 34	115 ± 29	117 ± 32	114 ± 40

HDL-Cholesterin [mg/dl]	59 ± 18	59 ± 17	60 ± 20	57 ± 18
Triglyceride [mg/dl]	175 ± 118	161 ± 114	175 ± 110	182 ± 118
Plasma-Albumin [g/l]	45 ± 3	45 ± 3	44 ± 3	42 ± 3
Vitamin D [ng/ml]	31,1 ± 13,8	29,6 ± 13,0	33,6 ± 14,9	29,8 ± 13,7
Plasma-Calcium [mmol/l]	2,4 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,4 ± 0,2
Plasma-Phosphat [mg/dl]	3,1 ± 0,7	3,0 ± 0,7	3,0 ± 0,5	3,3 ± 0,9
<i>EKG-Parameter</i>				
Herzfrequenz [bpm]	63 ± 12	63 ± 9	61 ± 10	66 ± 16
PQ-Zeit [ms] *	170 [155; 180]	160 [150; 173]	170 [160; 180]	180 [160; 196]
QRS-Zeit [ms] *	95 [90; 100]	93 [90; 96]	95 [90; 100]	95 [90; 100]
QTc-Zeit [ms] *	402 [382; 422]	396 [377; 410]	400 [377; 417]	417 [394; 437]
Grundrhythmus: Sinusrhythmus [ja; n [%]]	170 (92,4 %)	58 (98,3 %)	59 (98,3 %)	47 (79,7 %)
Grundrhythmus: Vorhofflimmern [ja; n [%]]	10 (5,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	10 (16,9 %)
<i>Lagetyp</i>				
Indifferenztyp [ja; n [%]]	60 (32,6 %)	18 (30,5 %)	22 (36,7 %)	17 (28,8 %)
Linkstyp [ja; n [%]]	58 (31,5 %)	19 (32,2 %)	16 (26,7 %)	22 (37,3 %)
Rechtstyp [ja; n [%]]	3 (1,6 %)	0 (0 %)	2 (3,3 %)	1 (1,7 %)
SIQIII-Typ [ja; n [%]]	3 (1,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (5,1 %)
SISIISIII-Typ/Sagittal-Typ [ja; n [%]]	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)
Steiltyp [ja; n [%]]	47 (25,5 %)	19 (32,2 %)	15 (25 %)	11 (18,6 %)
Überdrehter Linkstyp [ja; n [%]]	8 (4,3 %)	2 (3,4 %)	3 (5 %)	3 (5,1 %)
<i>AV-Block</i>				
AV-Block [nein; n [%]]	159 (86,4 %)	57 (96,6 %)	56 (93,3 %)	40 (67,8 %)

AV-Block 1. Grades [ja; n [%]]	11 (6 %)	1 (1,7 %)	3 (5 %)	7 (11,9 %)
AV-Block 2. Grades [ja; n [%]]	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
AV-Block 3. Grades [ja; n [%]]	1 (0,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1,7 %)
<i>Schenkelblock</i>				
Blockbild [nein; n [%]]	168 (91,3 %)	55 (93,2 %)	56 (93,3 %)	51 (86,4 %)
LAHB [ja; n [%]]	4 (2,2 %)	2 (3,4 %)	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)
LSB [ja; n [%]]	1 (0,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1,7 %)
RSB [ja; n [%]]	5 (2,7 %)	1 (1,7 %)	2 (3,3 %)	2 (3,4 %)
<i>Immunsuppressiva</i>				
Cyclosporin A [ja; n [%]]	22 (12 %)	9 (15,3 %)	8 (13,3 %)	5 (8,5 %)
Tacrolimus [ja; n [%]]	121 (65,8 %)	42 (71,2 %)	37 (61,7 %)	37 (62,7 %)
Steroid [ja; n [%]]	138 (75 %)	39 (66,1 %)	47 (78,3 %)	49 (83,1 %)
Azathioprin [ja; n [%]]	5 (2,7 %)	2 (3,4 %)	1 (1,7 %)	2 (3,4 %)
MMF [ja; n [%]]	112 (60,9 %)	37 (62,7 %)	42 (70 %)	30 (50,8 %)
MA [ja; n [%]]	14 (7,6 %)	5 (8,5 %)	2 (3,3 %)	6 (10,2 %)
Sirolimus [ja; n [%]]	28 (15,2 %)	6 (10,2 %)	9 (15 %)	12 (20,3 %)
Everolimus [ja; n [%]]	2 (1,1 %)	0 (0 %)	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)

*Abkürzungen:* AV-Block: Atrioventrikulärer Block; BMI: Body Mass Index; CVD: cardiovascular disease / kardiovaskuläre Erkrankungen; CRP: C-reaktives Protein; eGFR: estimated glomerular filtration rate / geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HDL: high density lipoprotein; LAHB: Linksanteriorer Hemiblock; LDL: low density lipoprotein; LSB: Linkschenkelblock; MA: Mycophenolsäure; MMF: Mycophenolat-Mofetil; NTx: Transplantation; RSB: Rechtsschenkelblock.

*Kategoriale Variablen:* Absolutwerte mit Prozentsatz am Gesamtkollektiv.

*Kontinuierliche Variablen:* bei Normalverteilung Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; Variablen ohne Normalverteilung sind mit (\*) gekennzeichnet, hier Darstellung von Median mit IQR (25. und 75. Perzentile).

*Anmerkung:* NT-proBNP bei 6 Patienten der Gesamtkohorte nicht vorliegend, EKGs bei 4 Patienten nicht vorliegend.

#### 4.2 Korrelation nach Spearman: Univariater Zusammenhang zwischen NT-proBNP und Nierenfunktion bzw. EKG-Parametern

Zunächst wurde hinsichtlich einer Korrelation zwischen logarithmiertem NT-proBNP und eGFR sowie logarithmierter PQ-, logarithmierter QRS- und logarithmierter QTc-Zeit geprüft. Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die entsprechenden Korrelationskoeffizienten sowie die Signifikanz der Analysen.

Tabelle 9: Korrelation zwischen Log NT-proBNP und eGFR, Log PQ-, Log QRS- und Log QTc-Zeit

Variablen		Log NT-proBNP	eGFR nach MDRD	Log PQ-Zeit	Log QRS-Zeit	Log QTc-Zeit
Log NT-proBNP	r		-0,374	0,270	0,151	0,342
	p		< 0,001	< 0,001	<b>0,046</b>	< 0,001
eGFR nach MDRD	r	-0,374		-0,045	-0,104	-0,151
	p	< 0,001		0,559	0,166	<b>0,043</b>
Log PQ-Zeit	r	0,270	-0,045		0,045	0,042
	p	< 0,001	0,559		0,559	0,587
Log QRS-Zeit	r	0,151	-0,104	0,045		0,251
	p	<b>0,046</b>	0,166	0,559		< 0,001
Log QTc-Zeit	r	0,342	-0,151	0,042	0,251	
	p	< 0,001	<b>0,043</b>	0,587	< 0,001	

Abkürzungen: r = Korrelationskoeffizient; p = Signifikanzwert; hervorgehoben wenn p < 0,05. Schwache Korrelation wenn r = 0,2 – 0,4; moderate Korrelation wenn r = 0,4 – 0,7; starke Korrelation wenn r = 0,7 – 0,9.

Log NT-proBNP korrelierte erwartungsgemäß schwach invers mit der eGFR (Abbildung 1). Zwischen Log NT-proBNP und den logarithmierten EKG-Parameter PQ-Zeit und QTc-Zeit bestand eine schwache Korrelation (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3). Auch zeigte sich eine signifikante schwache Korrelation zwischen Log QRS-Zeit und Log QTc-Zeit.

Abbildung 1: Korrelation von Log NT-proBNP und eGFR

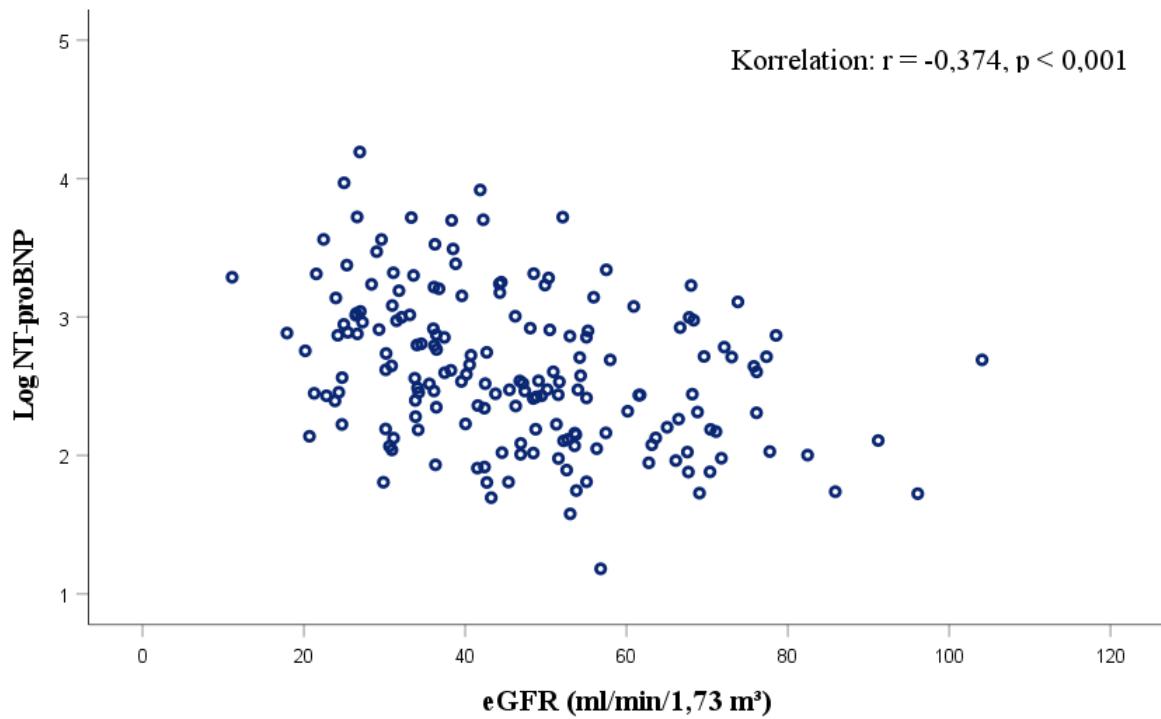


Abbildung 2: Korrelation von Log NT-proBNP und Log PQ-Zeit

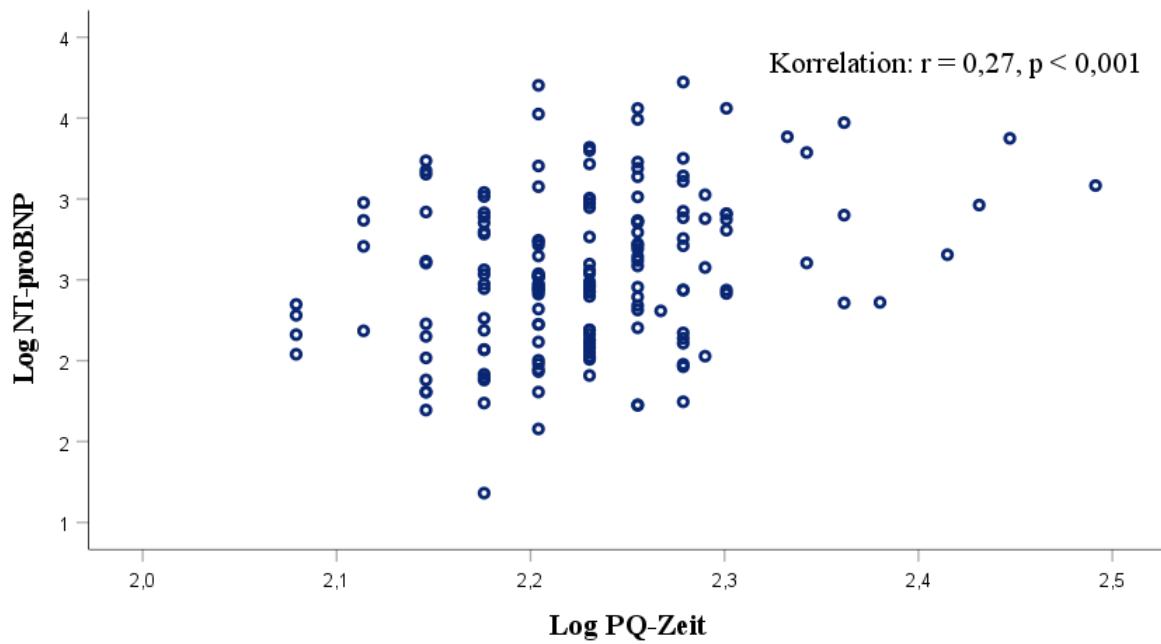
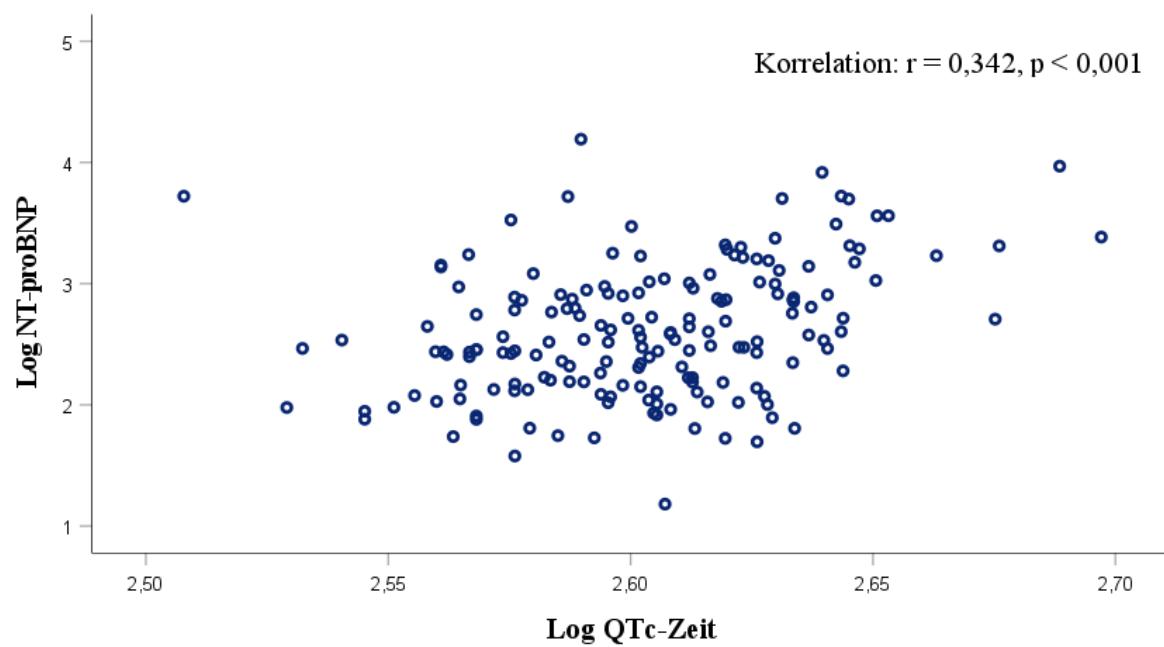


Abbildung 3: Korrelation von Log NT-proBNP und Log QTc-Zeit



#### 4.3 Kaplan-Meier-Überlebensanalysen

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum der Studie betrug  $5,4 \pm 1,7$  Jahre, in diesem Zeitraum trat eine ASCVD bei 48 Studienteilnehmern auf, die Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation trat bei 18 Teilnehmern auf (Definitionen siehe Kapitel 3.3.4 und 3.3.5). Insgesamt verstarben 34 der Teilnehmer in diesem Zeitraum. Der kombinierte Endpunkt aus ASCVD und Tod jedweder Genese wurde bei 60 Studienteilnehmern dokumentiert, der weitere kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese trat bei 42 Teilnehmern ein.

Für jeden der beiden kombinierten Endpunkte wurde mittels univariater Kaplan-Meier-Analyse und Log-Rank-Test das ereignisfreie Überleben für die Variablen CKD-Stadium, NT-proBNP, PQ-Zeit, QRS-Zeit und QTc-Zeit geprüft. Die CKD-Stadien wurden entsprechend Tabelle 4 in vier Gruppen eingeteilt. Die restlichen Variablen wurden in Tertile stratifiziert, die entsprechenden Grenzwerte stellt Tabelle 6 dar.

##### 4.3.1 Endpunkt: Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen und Tod

Für den kombinierten Endpunkt aus ASCVD und Tod jedweder Genese zeigte sich sowohl für ein höheres CKD-Stadium (Abbildung 4) als auch für höhere NT-proBNP-Tertilen (Abbildung 5) ein signifikant schlechteres ereignisfreies Überleben.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer entsprechend ihrem CKD-Stadium (Endpunkt: ASCVD/Tod)

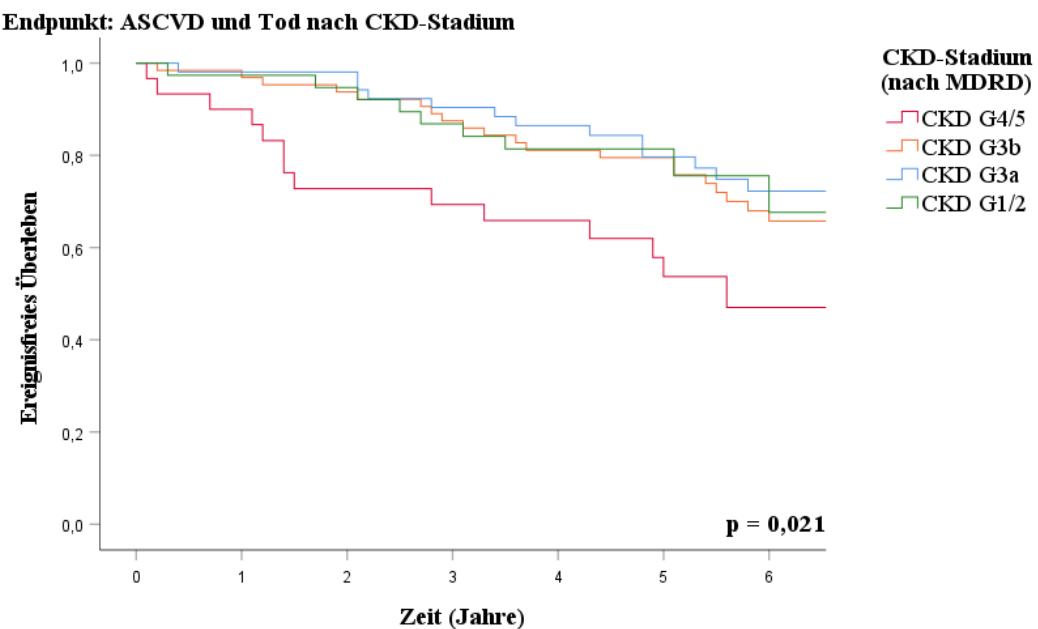
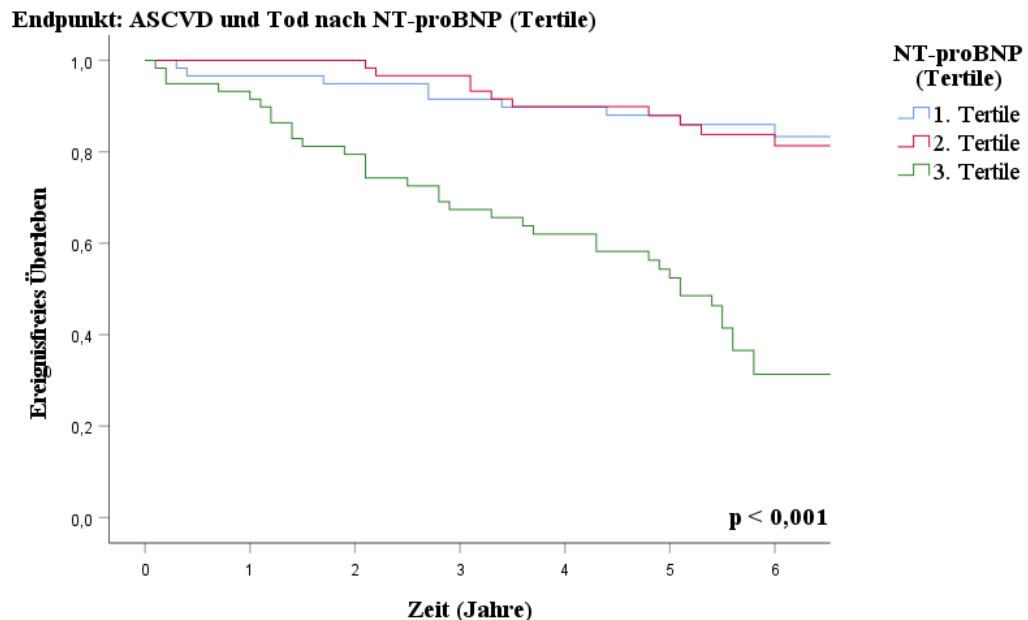


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach NT-proBNP-Tertile (Endpunkt: ASCVD/Tod)



Die Analyse der EKG-Parameter PQ-, QRS- und QTc-Zeit nach Tertilen (Abbildung 6 bis Abbildung 8) ergaben für den Endpunkt ASVD und Tod jedweder Genese keine signifikanten Unterschiede des ereignisfreien Überlebens.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach PQ-Zeit-Tertile (Endpunkt: ASCVD/Tod)

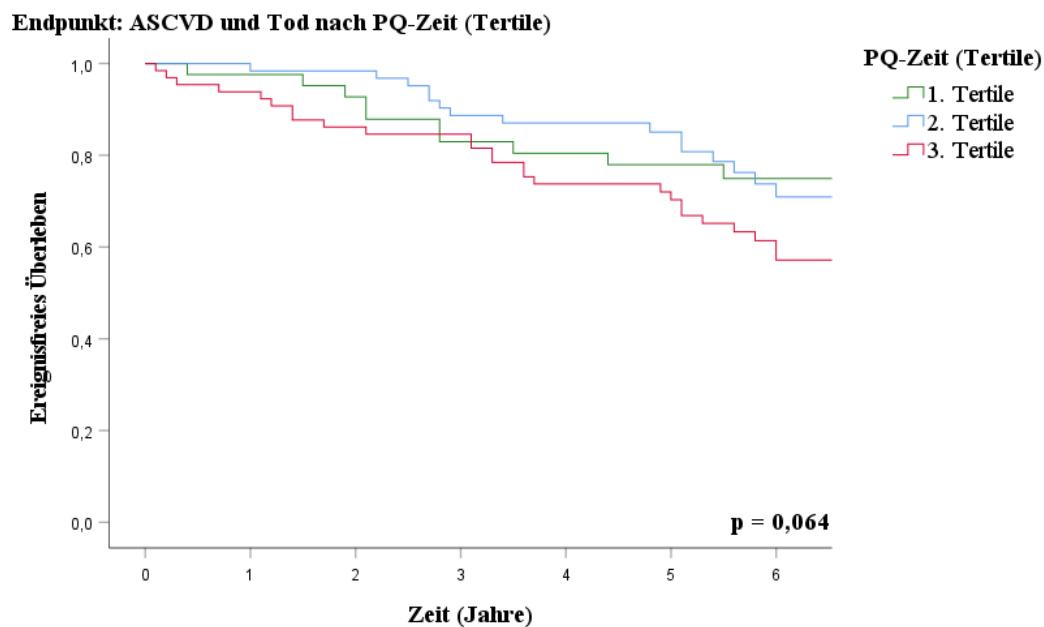


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach QRS-Zeit-Tertile (Endpunkt: ASCVD/Tod)

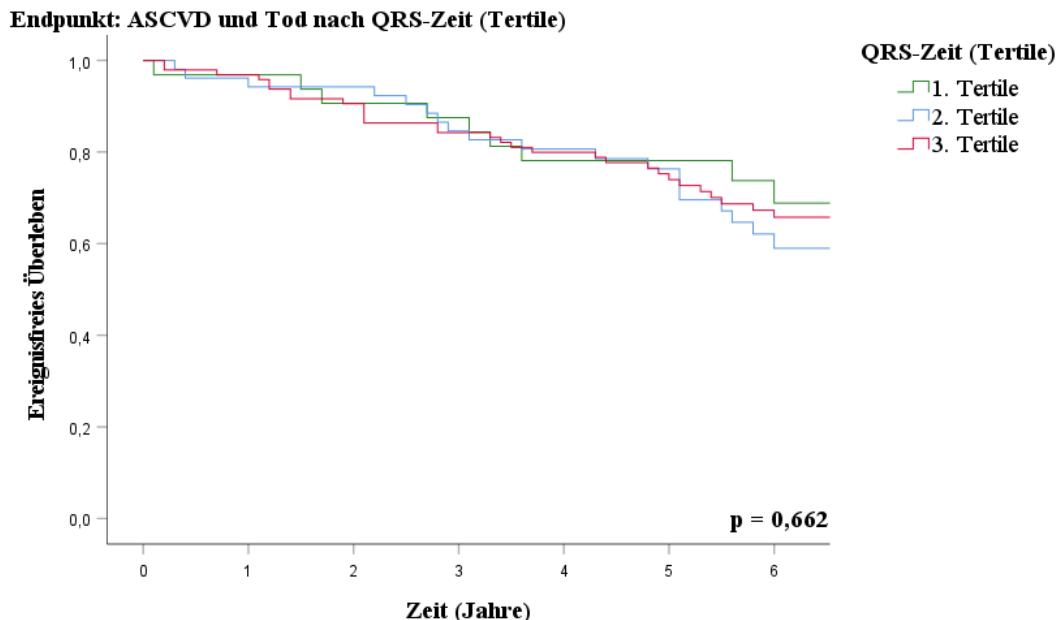
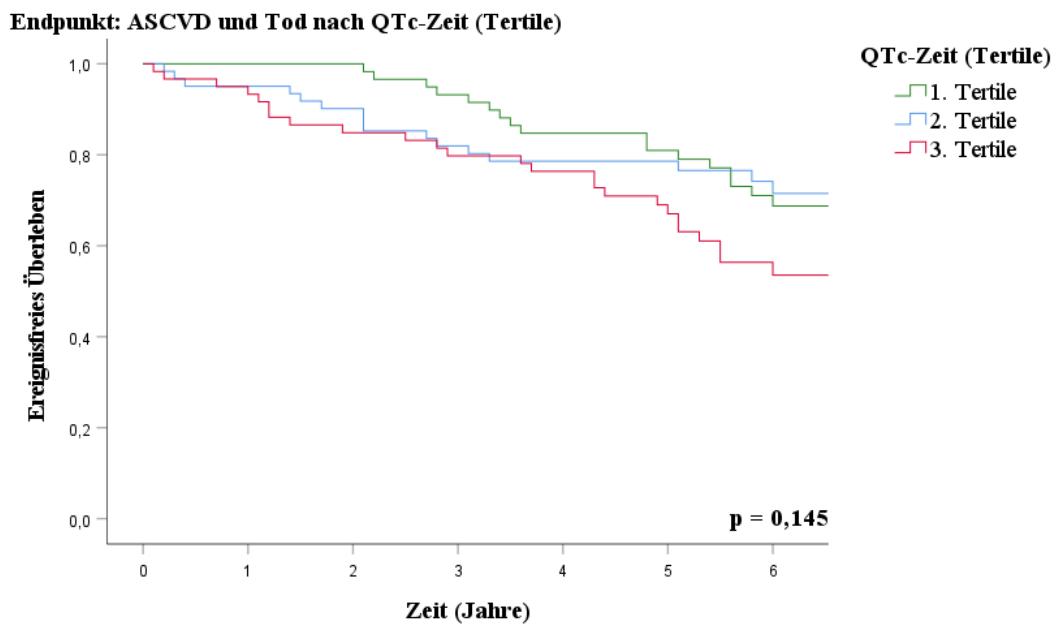


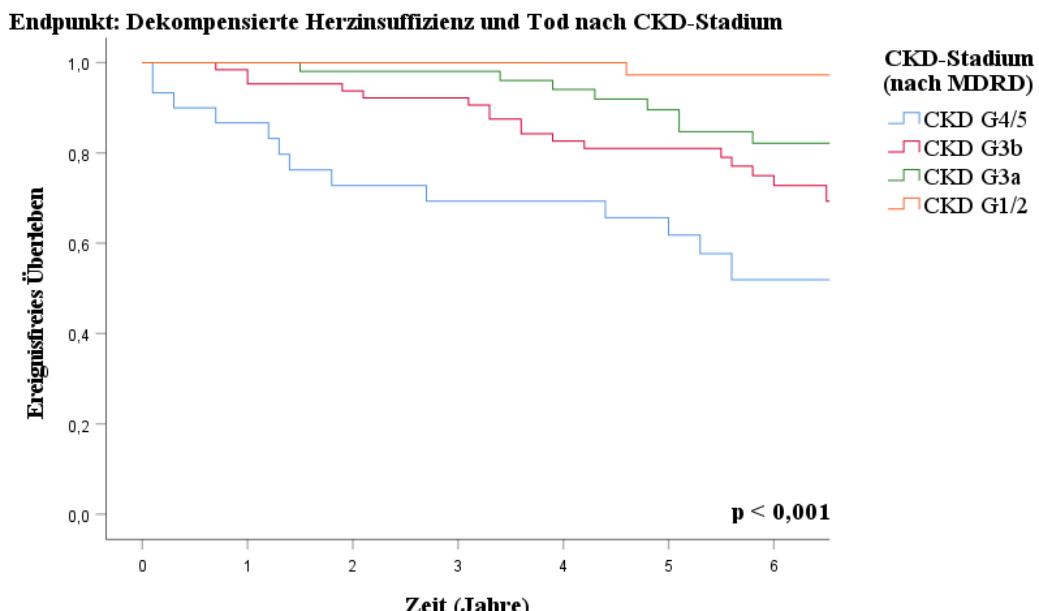
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach QTc-Zeit-Tertile (Endpunkt: ASCVD/Tod)



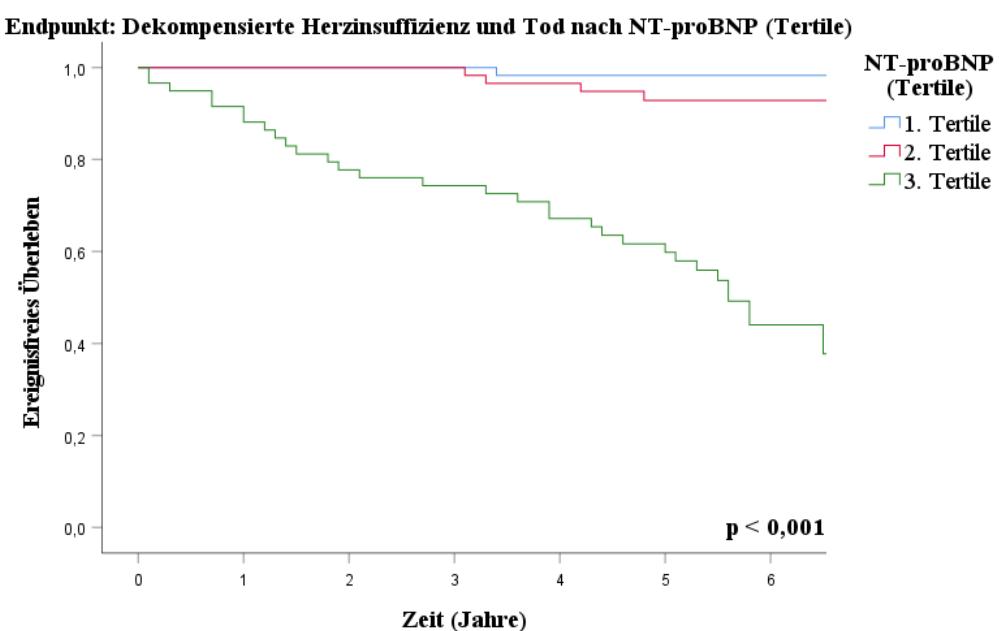
#### 4.3.2 Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod

Für den kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod jedweder Genese zeigte sich für ein höheres CKD-Stadium (Abbildung 9) sowie für höhere NT-proBNP-Tertilen (Abbildung 10) ein signifikant schlechteres ereignisfreies Überleben.

*Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer entsprechend ihrem CKD-Stadium (Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz/Tod)*

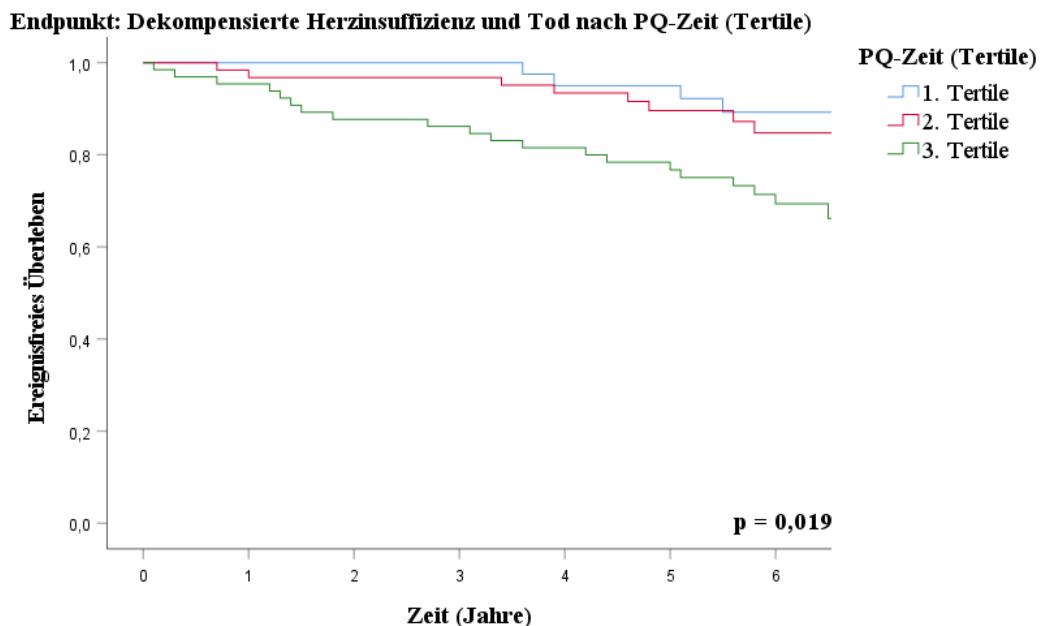


*Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach NT-proBNP-Tertile (Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz/Tod)*



Von den EKG-Parametern ergab sich für den kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod jedweder Genese für höhere PQ-Zeit-Tertilen ein signifikant schlechteres ereignisfreies Überleben (Abbildung 11).

*Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach PQ-Zeit-Tertile (Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz/Tod)*



Für die EKG-Parameter QRS-Zeit und QTc-Zeit ließ sich für den kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod jedweder Genese für höhere Tertilen kein signifikant schlechteres ereignisfreies Überleben feststellen (Abbildung 12 und Abbildung 13).

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach QRS-Zeit-Tertile (Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz/Tod)

**Endpunkt: Dekompensierte Herzinsuffizienz und Tod nach QRS-Zeit (Tertile)**

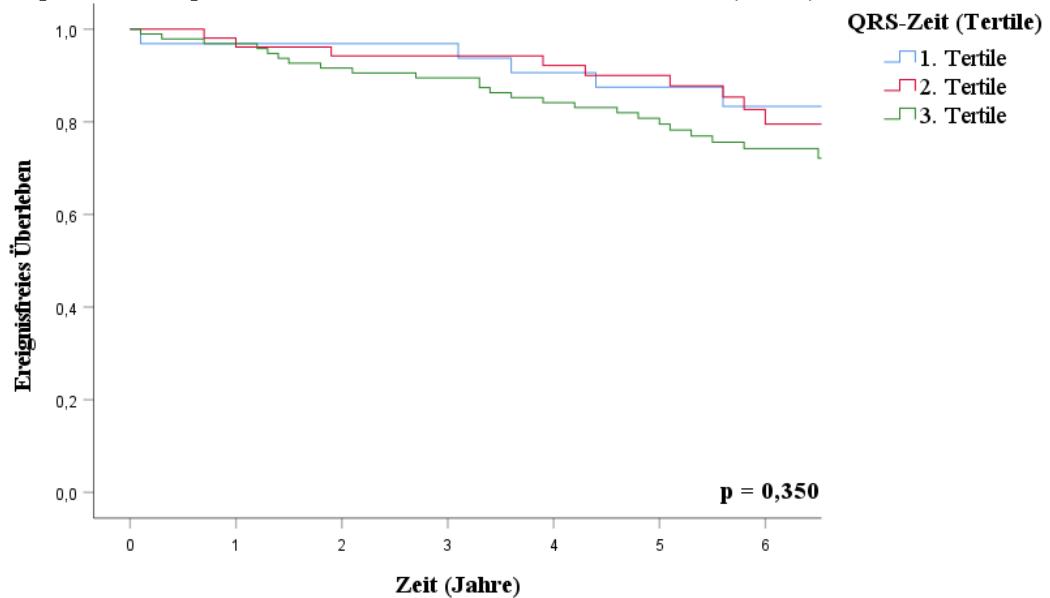
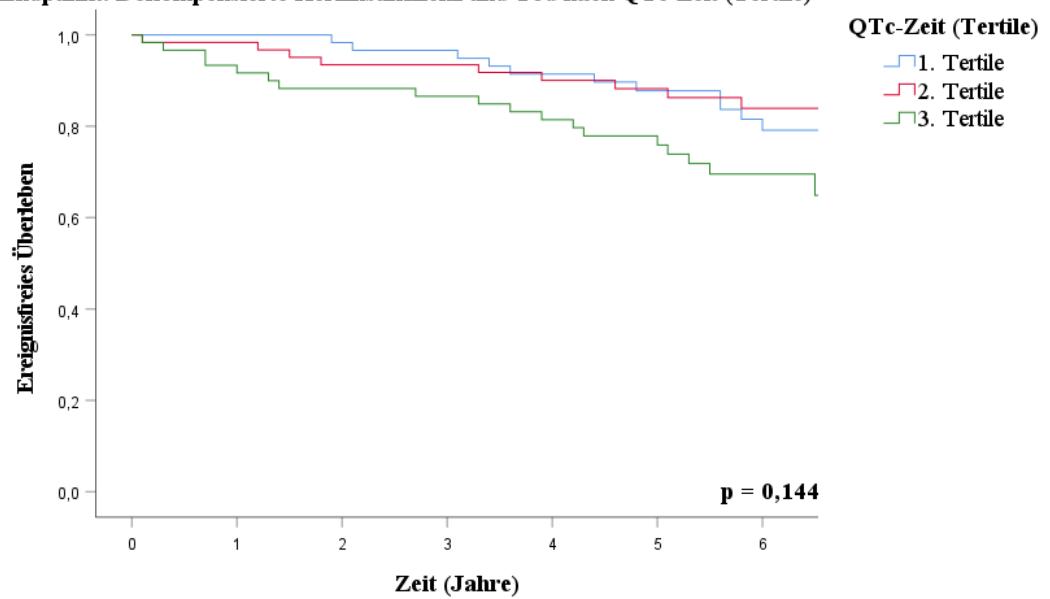


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach QTc-Zeit-Tertile (Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz/Tod)

**Endpunkt: Dekompensierte Herzinsuffizienz und Tod nach QTc-Zeit (Tertile)**



#### 4.4 Cox-Regressionsanalysen

Die Durchführung der Cox-Regressionsanalyse erfolgte, um zu prüfen, ob die vordefinierten kombinierten Endpunkte durch die jeweilige ExpositionsvARIABLE in univariater Analyse und nach Korrektur für mögliche Störvariablen vorhergesagt werden können (Tabelle 10 und Tabelle 11).

Als ExpositionsvARIABLEN wurde NT-proBNP ausgewählt, sowie die EKG-Parameter PQ-Zeit, QRS-Zeit und QTc-Zeit. Bei der Untersuchung als kontinuierliche Variable erfolgte die Logarithmierung der ExpositionsvARIABLE; wurde sie als kategoriale Variable geprüft, erfolgte zuvor die Stratifizierung nach Tertilen, deren jeweilige Grenzwerte in Tabelle 6 dargestellt sind.

Vorweg wurden für die Adjustierung nach weiteren Faktoren Modelle festgelegt, für die Tabelle 7 einen Überblick gibt. Modell 1 umfasst die univariate Analyse der ExpositionsvARIABLE. Modell 2 korrigiert für die personenbezogenen Einflüsse Alter und Geschlecht, Modell 3 korrigiert zusätzlich noch für Marker der Nierenfunktion (eGFR nach MDRD, Log Albuminurie), und Modell 4 korrigiert darüber hinaus für kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren (Prävalente kardiovaskuläre Erkrankungen (*cardiovascular disease (CVD)*)), Diabetes mellitus, BMI, Blutdruck systolisch, Nikotinabusus und Gesamtcholesterin). Die weiteren Modelle unterscheiden sich je nach ExpositionsvARIABLE: Handelt es sich bei dieser um Log NT-proBNP bzw. NT-proBNP nach Tertilen, wird in Modell 5 zusätzlich für Log PQ-Zeit korrigiert, und dies im Modell 6 um Log QRS-Zeit und Log QTc-Zeit erweitert. Ist die untersuchte ExpositionsvARIABLE ein EKG-Parameter (PQ-, QRS- oder QTc-Zeit in logarithmierter Form oder in Tertilen), so wird im abschließenden Modell 5 zusätzlich für Log NT-proBNP korrigiert.

#### 4.4.1 Endpunkt: Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen und Tod

Der Endpunkt des kombinierten Auftretens von ASCVD und Tod wurde von NT-proBNP signifikant vorhergesagt. Die Cox-Regressionsanalyse ergab sowohl für Log NT-proBNP als kontinuierliche Variable (Hazard Ratio [HR] 5,955 [3,073 - 11,539]) als auch für NT-proBNP als kategoriale Variable im Vergleich zwischen oberster und unterster Tertile (3. vs. 1. Tertile: HR 6,845 [3,088 - 15,173]) ein etwa sechsfach signifikant erhöhtes Risiko für Teilnehmer mit jeweils höheren NT-proBNP-Werten in der univariaten Analyse. Betrachtet man Log NT-proBNP als kontinuierliche Variable, war sie auch nach Korrektur für die oben beschriebenen Modelle 2 bis 6 – also Korrektur für Alter und Geschlecht, eGFR und Log Albuminurie, kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren, Log PQ-Zeit, Log QRS-Zeit und Log QTc-Zeit – ein Prädiktor für das Auftreten dieses Endpunktes, mit einem über vierfach erhöhten Risiko in Modell 6 (HR 4,570 [1,699 - 12,288]).

Anders verhielt es sich bei der multivariaten Analyse als kategoriale Variable: Die oberste Tertile NT-proBNP hatte im univariaten Modell im Vergleich zur untersten Tertile ein mehr als sechsfach erhöhtes Risiko (3. vs. 1. Tertile: HR 6,845 [3,088 - 15,173]) für das Auftreten des Endpunktes; im multivariaten Modell verblieb nach Korrektur für Modell 2 bis Modell 5 ein dreifach erhöhtes Risiko (3. vs. 1. Tertile: HR 3,048 [1,063 - 8,737]) für das Auftreten des Endpunktes für die oberste NT-proBNP-Tertile, jedoch verlor sich dieser signifikante Effekt nach Korrektur für das letzte Modell 6 (3. vs. 1. Tertile: HR 2,887 [0,979 - 8,511]).

Betrachtete man NT-proBNP als kategoriale Variable und verglich die mittlere mit der untersten Tertile, zeigte sich schon initial im univariaten Modell kein signifikanter prädiktiver Wert für das Auftreten des Endpunktes.

Bezüglich des Endpunktes ASCVD und Tod ergab bereits in der univariaten Analyse lediglich ein EKG-Parameter ein signifikant erhöhtes Risiko, nämlich die Log QTc-Zeit, und auch dies nur bei Analyse als kontinuierliche Expositionsvariable (HR 1,011 [1,001 - 1,020]). Bereits nach Korrektur für Alter und Geschlecht in Modell 2 war in der multivariaten Analyse kein signifikant erhöhtes Risiko mehr nachweisbar. Bei Analyse der QTc-Zeit als kategoriale Variable konnte in der univariaten Analyse keine Signifikanz bezüglich des Risikos erkannt werden. Ebenso verhielt es sich mit der PQ-Zeit und der QRS-Zeit, welche bereits bei univariater Analyse weder als kontinuierliche noch als kategoriale Variable den Endpunkt prädictierten.

Tabelle 10 stellt die Cox-Regressionsanalyse bezüglich des Endpunktes ASCVD und Tod jedweder Genese dar.

Tabelle 10: Cox-Regressionsanalyse für Auftreten von ASCVD und Tod

Expositionvariable		Modell 1	Modell 2	Modell 3	Modell 4	Modell 5	Modell 6
Kontinuierliche Variable							
Log NT-proBNP	Exp (B)	5,955	5,249	5,278	4,705	5,065	4,570
	HR [95 % KI]	3,073 - 11,539	2,483 - 11,096	2,404 - 11,586	1,908 - 11,599	2,031 - 12,634	1,699 - 12,288
	p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,003
Log PQ-Zeit	Exp (B)	18,412	0,742	0,73	0,305	0,093	
	HR [95 % KI]	0,325 - 1044,665	0,008 - 65,458	0,009 - 59,677	0,003 - 28,820	0,001 - 8,067	
	p-Wert	0,157	0,896	0,888	0,609	0,297	
Log QRS-Zeit	Exp (B)	1,907	0,408	0,351	0,231	0,093	
	HR [95 % KI]	0,015 - 236,162	0,002 - 68,517	0,002 - 65,090	0,001 - 48,177	0,000 - 19,037	
	p-Wert	0,793	0,732	0,694	0,591	0,382	
Log QTc-Zeit	Exp (B)	1,011	1,007	1,006	1,006	1,000	
	HR [95 % KI]	1,001 - 1,020	0,997 - 1,016	0,997 - 1,015	0,997 - 1,016	0,991 - 1,010	
	p-Wert	0,023	0,157	0,196	0,178	0,958	
Kategoriale Variable							
NT-proBNP: 2. vs. 1.	Exp (B)	1,440	1,043	1,036	0,823	0,842	0,800
	HR [95 % KI]	0,590 - 3,534	0,411 - 2,650	0,404 - 2,659	0,302 - 2,245	0,308 - 2,300	0,297 - 2,159
	p-Wert	0,421	0,929	0,942	0,703	0,737	0,660
NT-proBNP: 3. vs. 1.	Exp (B)	6,845	4,262	4,199	2,913	3,048	2,887
	HR [95 % KI]	3,088 - 15,173	1,772 - 10,250	1,675 - 10,527	1,022 - 8,305	1,063 - 8,737	0,979 - 8,511
	p-Wert	< 0,001	0,001	0,002	0,045	0,038	0,055
PQ-Zeit: 2. vs. 1. Tertile	Exp (B)	0,557	0,879	0,841	0,962	1,167	
	HR [95 % KI]	0,260 - 1,194	0,397 - 1,943	0,380 - 1,859	0,431 - 2,146	0,526 - 2,587	
	p-Wert	0,133	0,749	0,668	0,925	0,704	

PQ-Zeit:	Exp (B)	0,593	0,748	0,706	0,736	0,812	
3. vs. 1. Tertile	HR [95 % KI]	0,308 - 1,142	0,386 - 1,449	0,362 - 1,377	0,363 - 1,492	0,391 - 1,689	
	p-Wert	0,118	0,389	0,308	0,395	0,578	
QRS-Zeit:	Exp (B)	0,779	0,902	0,925	0,857	0,921	
2. vs. 1. Tertile	HR [95 % KI]	0,357 - 1,701	0,400 - 2,034	0,412 - 2,076	0,371 - 1,979	0,394 - 2,155	
	p-Wert	0,531	0,803	0,850	0,718	0,849	
QRS-Zeit:	Exp (B)	1,074	1,190	1,252	1,306	1,178	
3. vs. 1. Tertile	HR [95 % KI]	0,592 - 1,950	0,644 - 2,198	0,677 - 2,317	0,689 - 2,474	0,618 - 2,245	
	p-Wert	0,814	0,579	0,474	0,413	0,618	
QTc-Zeit:	Exp (B)	1,016	0,899	0,935	1,015	1,009	
2. vs. 1. Tertile	HR [95 % KI]	0,497 - 2,079	0,438 - 1,847	0,445 - 1,965	0,483 - 2,135	0,476 - 2,139	
	p-Wert	0,965	0,773	0,859	0,968	0,981	
QTc-Zeit:	Exp (B)	1,777	1,385	1,389	1,638	1,158	
3. vs. 1. Tertile	HR [95 % KI]	0,935 - 3,375	0,724 - 2,649	0,728 - 2,652	0,845 - 3,177	0,574 - 2,336	
	p-Wert	0,079	0,325	0,319	0,144	0,683	

Abkürzungen: *Exp (B)*: exponentiation of the B coefficient; *HR*: Hazard Ratio; *KI*: Konfidenzintervall.  
Modell 1: univariate Analyse der Expositionsvariable; Modell 2: korrigiert für Alter und Geschlecht;  
Modell 3: korrigiert zusätzlich für eGFR nach MDRD und Log Albuminurie; Modell 4: korrigiert zusätzlich für kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren (Prävalente CVD, Diabetes mellitus, BMI, Blutdruck systolisch, Nikotinabusus und Gesamtcholesterin).

Falls Expositionsvariable Log NT-proBNP bzw. NT-proBNP nach Tertilen: Modell 5: korrigiert zusätzlich für Log PQ-Zeit; Modell 6: korrigiert zusätzlich für Log QRS-Zeit und Log QTc-Zeit.

Falls Expositionsvariable ein EKG-Parameter (PQ-, QRS- oder QTc-Zeit in logarithmierter Form oder unterteilt in Tertilen): Modell 5 korrigiert zusätzlich für Log NT-proBNP. Kein Modell 6.

#### 4.4.2 Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod

In der Cox-Regressionsanalyse wurde der Endpunkt aus kombiniertem Auftreten einer Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod jedweder Genese sowohl im univariaten als auch im multivariaten Modell von NT-proBNP vorhergesagt. Dieser Effekt war bei der kontinuierlichen Variable Log NT-proBNP von Modell 1 bis Modell 6 signifikant, ebenso bei der kategorialen Variable (Vergleich 3. vs. 1. Tertile NT-proBNP) nach Korrektur für die Faktoren bis Modell 6.

So zeigte sich für Log NT-proBNP als kontinuierliche Variable univariat ein über 13-fach erhöhtes Risiko (HR 13,493 [5,432 – 33,520]). Nach Korrektur blieb Log NT-proBNP in den Modellen 2 bis 6 –

also Korrektur für Alter und Geschlecht, eGFR und Log Albuminurie, kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren, Log PQ-Zeit, Log QRS-Zeit und Log QTc-Zeit – weiter ein Prädiktor für das Auftreten dieses Endpunktes, mit einem über neunfach erhöhten Risiko im Modell 6 (HR 9,497 [2,439 – 36,982]).

Bei Analysen der kategorialen Variable NT-proBNP nach Tertilen ergab der Vergleich der 2. zur 1. Tertile bereits univariat keine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten von Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod. Dagegen zeigte der Vergleich der 3. zur 1. Tertile NT-proBNP ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten des Endpunktes: Univariat war das Risiko über 22-fach erhöht (3. vs. 1. Tertile: HR 22,994 [5,338 – 99,056]), und auch nach Korrektur für Modell 2 bis Modell 6 verblieb ein signifikant über achtfach erhöhtes Risiko (Modell 6: 3. vs. 1. Tertile: HR 8,917 [1,518 – 52,380]).

Betrachtete man die EKG-Parameter als Expositionsvariablen, war im univariaten Modell wieder die Log QTc-Zeit Prädiktor für das Auftreten des Endpunktes. Auch nach Korrektur in Modell 2 für Alter und Geschlecht blieb dieser Effekt erhalten, jedoch konnte nach Korrektur in Modell 3 für eGFR und Log Albuminurie keine signifikante Risikosteigerung mehr nachgewiesen werden.

Auch die PQ-Zeit war logarithmiert als kontinuierliche Variable Prädiktor für das Auftreten einer Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod im univariaten Modell. Nach Korrektur in Modell 2 für Alter und Geschlecht verlor sich dieser Effekt.

Dagegen war die QRS-Zeit weder als kontinuierliche noch als kategoriale Variable Prädiktor für den Endpunkt.

Als kategoriale Variable ergab sich unter den EKG-Parametern lediglich für die PQ-Zeit stratifiziert in Tertilen ein signifikant erhöhtes Risiko beim Vergleich der 3. zur 1. Tertile im univariaten Modell (3. vs. 1. Tertile: HR 3,99 [1,175 – 13,557]). Nach Korrektur in Modell 2 für Alter und Geschlecht verlor sich auch dieser Effekt.

Erneut ergab bei kategorialen Variablen der Vergleich der 2. zur 1. Tertile für keine der vier untersuchten Expositionsvariablen ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten des Endpunktes der Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod, auch nicht im univariaten Modell 1.

Tabelle 11 gibt eine Übersicht der Cox-Regressionsanalyse bezüglich des Endpunktes Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod jedweder Genese.

Tabelle 11: Cox-Regressionsanalyse für Auftreten von Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese

Expositionsvariable		Modell 1	Modell 2	Modell 3	Modell 4	Modell 5	Modell 6
Kontinuierliche Variable							
Log NT-proBNP	Exp (B)	13,493	13,445	8,562	11,265	11,491	9,497
	HR [95 % KI]	5,432 - 33,520	4,940 - 36,594	3,083 - 23,777	3,099 - 40,941	3,101 - 42,581	2,439 - 36,982
	p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Log PQ-Zeit	Exp (B)	570,053	54,603	34,724	5,178	0,634	
	HR [95 % KI]	5,694 - 57074,372	0,383 - 7794,626	0,346 - 3481,521	0,031 - 871,854	0,003 - 120,299	
	p-Wert	0,007	0,114	0,131	0,530	0,865	
Log QRS-Zeit	Exp (B)	63,359	22,112	15,121	11,981	2,837	
	HR [95 % KI]	0,511 - 7859,108	0,142 - 3451,927	0,074 - 3092,895	0,051 - 2842,025	0,007 - 1123,901	
	p-Wert	0,092	0,230	0,317	0,373	0,733	
Log QTc-Zeit	Exp (B)	1545166,181	38024,179	1421,551	75,628	0,028	
	HR [95 % KI] *	54,2 - 4,407E+10	1,5 - 986053935,6	0,1 - 24376656,6	0,0 - 1380266,3	0,0 - 974,7	
	p-Wert	0,006	0,042	0,144	0,388	0,503	
Kategoriale Variable							
NT-proBNP: 2. vs. 1.	Exp (B)	2,587	2,106	1,644	1,784	1,779	1,677
	HR [95 % KI]	0,502 - 13,337	0,396 - 11,195	0,306 - 8,844	0,324 - 9,827	0,323 - 9,814	0,305 - 9,226
	p-Wert	0,256	0,382	0,563	0,506	0,508	0,552
NT-proBNP: 3. vs. 1.	Exp (B)	22,994	17,052	10,387	10,575	10,480	8,917
	HR [95 % KI]	5,338 - 99,056	3,704 - 78,490	2,155 - 50,071	1,805 - 61,935	1,782 - 61,653	1,518 - 52,380
	p-Wert	< 0,001	< 0,001	0,004	0,009	0,009	0,015
PQ-Zeit: 2. vs. 1.	Exp (B)	2,255	1,915	2,018	1,623	1,400	
	HR [95 % KI]	0,610 - 8,331	0,516 - 7,112	0,542 - 7,516	0,407 - 6,477	0,324 - 6,047	
	p-Wert	0,223	0,332	0,295	0,493	0,653	

PQ-Zeit:	Exp (B)	3,990	2,758	3,423	2,359	1,846	
3. vs. 1. Tertile	HR [95 % KI]	1,175 - 13,557	0,797 - 9,539	0,989 - 11,846	0,643 - 8,656	0,488 - 6,986	
	p-Wert	<b>0,027</b>	0,109	0,052	0,196	0,367	
QRS-Zeit:	Exp (B)	1,149	1,252	1,559	2,209	2,188	
2. vs. 1. Tertile	HR [95 % KI]	0,336 - 3,924	0,366 - 4,286	0,452 - 5,371	0,602 - 8,106	0,556 - 8,612	
	p-Wert	0,825	0,720	0,482	0,232	0,263	
QRS-Zeit:	Exp (B)	2,191	2,272	2,099	3,050	2,764	
3. vs. 1. Tertile	HR [95 % KI]	0,762 - 6,305	0,763 - 6,769	0,719 - 6,129	0,999 - 9,316	0,866 - 8,824	
	p-Wert	0,146	0,141	0,175	0,050	0,086	
QTc-Zeit:	Exp (B)	1,135	1,016	1,163	1,363	1,577	
2. vs. 1. Tertile	HR [95 % KI]	0,447 - 2,881	0,399 - 2,587	0,443 - 3,053	0,512 - 3,626	0,583 - 4,261	
	p-Wert	0,791	0,973	0,759	0,535	0,369	
QTc-Zeit:	Exp (B)	2,259	1,775	1,679	1,748	0,995	
3. vs. 1. Tertile	HR [95 % KI]	0,982 - 5,199	0,767 - 4,109	0,726 - 3,886	0,742 - 4,120	0,389 - 2,544	
	p-Wert	0,055	0,180	0,226	0,202	0,992	

Abkürzungen: *Exp (B)*: exponentiation of the B coefficient; *HR*: Hazard Ratio; *KI*: Konfidenzintervall;  
 \* reduziert auf eine Dezimalstelle.

Modell 1: univariate Analyse der Expositionsvariable; Modell 2: korrigiert für Alter und Geschlecht;  
 Modell 3: korrigiert zusätzlich für eGFR nach MDRD und Log Albuminurie; Modell 4: korrigiert zusätzlich für kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren (Prävalente CVD, Diabetes mellitus, BMI, Blutdruck systolisch, Nikotinabusus und Gesamtcholesterin).

Falls Expositionsvariabel Log NT-proBNP bzw. NT-proBNP nach Tertilen: Modell 5: korrigiert zusätzlich für Log PQ-Zeit; Modell 6: korrigiert zusätzlich für Log QRS-Zeit und Log QTc-Zeit.

Falls Expositionsvariable ein EKG-Parameter (PQ-, QRS- oder QTc-Zeit in logarithmierter Form oder unterteilt in Tertilen): Modell 5 korrigiert zusätzlich für Log NT-proBNP. Kein Modell 6.

#### 4.5 ROC-Kurven-Analyse

Zuletzt folgte die ROC-Analyse, in der logarithmiertes NT-proBNP, logarithmierte PQ-, logarithmierte QRS- und logarithmierte QTc-Zeit miteinander bezüglich ihrer Vorhersagekraft für das Auftreten der beiden Endpunkte innerhalb von 5 Jahren verglichen wurden. In Tabelle 12 ist eine Übersicht der ermittelten AUC (*area under the curve*) und des dazugehörigen Konfidenzintervalls je nach Endpunkt für die jeweiligen ExpositionsvARIABLEN gelistet:

*Tabelle 12: AUC für ROC-Analyse beider Endpunkte*

ExpositionsvARIABLE	ASCVD / Tod		Dekompensierte Herzinsuffizienz / Tod	
	AUC	95 % KI	AUC	95 % KI
Log NT-proBNP	0,732	[0,647; 0,817]	0,793	[0,704; 0,883]
Log PQ-Zeit	0,629	[0,535; 0,723]	0,680	[0,576; 0,783]
Log QRS-Zeit	0,499	[0,402; 0,596]	0,604	[0,492; 0,715]
Log QTc-Zeit	0,596	[0,498; 0,693]	0,654	[0,549; 0,760]

Abkürzungen: AUC: *area under the curve*; KI: Konfidenzintervall.

Bezüglich des kombinierten Auftretens von ASCVD und Tod jedweder Ursache zeigte Log NT-proBNP die größte AUC bezogen auf die Vorhersage dieses Endpunktes innerhalb von 5 Jahren (Abbildung 14). Von allen EKG-Parametern bot die logarithmierte PQ-Zeit hier die größte AUC, während die logarithmierte QRS-Zeit mit einer AUC von nahezu 0,5 keinen prädiktiven Nutzen hat.

Auch bezüglich des kombinierten Auftretens einer Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation und Tod jedweder Ursache zeigte erneut Log NT-proBNP die größte AUC bezogen auf die Vorhersage dieses Endpunktes innerhalb von 5 Jahren, siehe hier Abbildung 15. Von allen EKG-Parametern bot wieder die logarithmierte PQ-Zeit die größte AUC, gefolgt von Log QTc-Zeit und Log QRS-Zeit.

Abbildung 14: ROC-Analyse bezüglich ASCVD und Tod

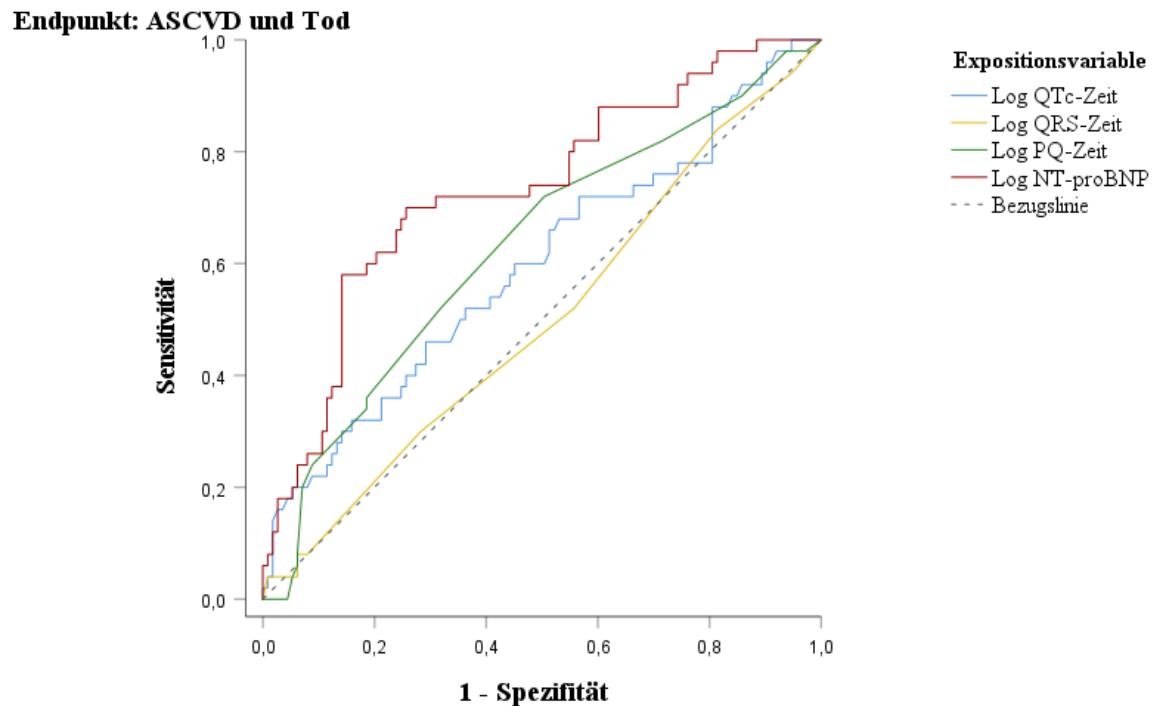
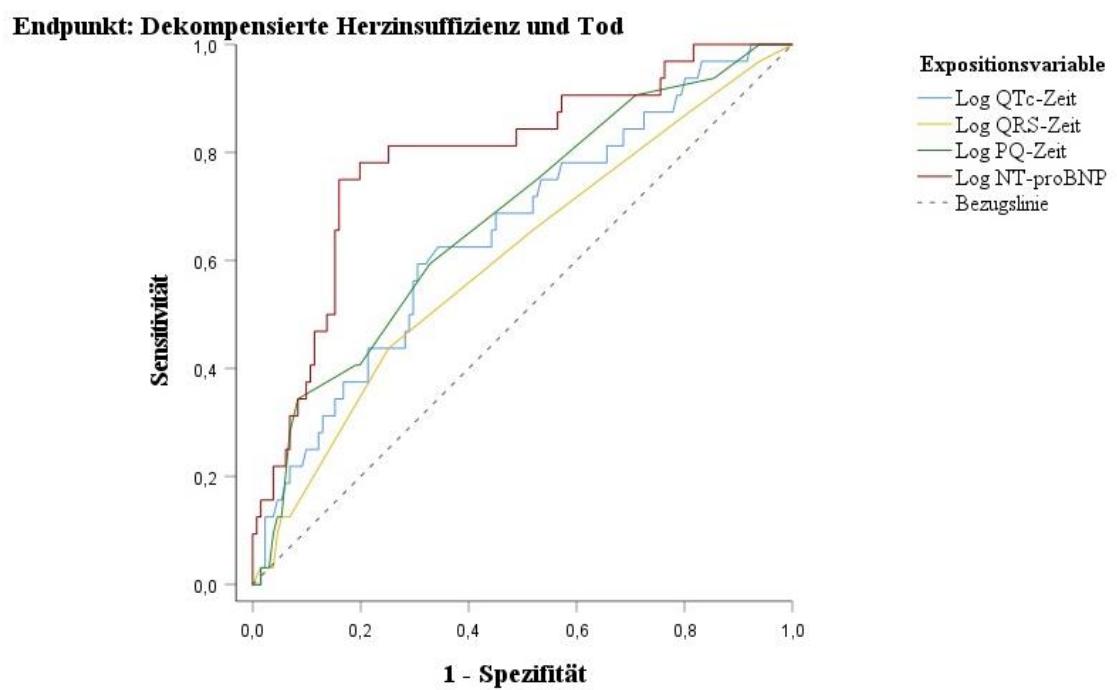


Abbildung 15: ROC-Analyse bezüglich Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod



## **5. Diskussion**

### **5.1 Hintergrund**

In der vorliegenden Arbeit wird die Hypothese überprüft, ob bei nierentransplantierten Patienten NT-proBNP als unabhängiger Prädiktor von Mortalität und von kardiovaskulären Ereignissen sowie Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation bestehen bleibt, und ob die zusätzliche Analyse von EKG-Parametern die Zuverlässigkeit dieser Prognoseabschätzung verbessert.

Inspiriert wurde dieses Thema von vorangehenden Publikationen unserer Arbeitsgruppe, in denen sowohl bei Teilnehmern mit CKD als auch bei Nierentransplantierten neben dem Biomarker NT-proBNP auch echokardiographische Parameter berücksichtigt wurden [43,159,170,171]. Alle diese Analysen ergaben, dass NT-proBNP ein von konventionellen echokardiographischen Parametern unabhängiger Prädiktor blieb für die beiden Endpunkte atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen und Tod jedweder Genese (im Folgenden ASCVD/T) sowie Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese (im Folgenden HI/T) [43,159,170,171].

Veröffentlichungen anderer Arbeitsgruppen, die ebenfalls die vorrangige Stellung von erhöhten NT-proBNP-Werten zur Risikostratifizierung nachweisen, empfehlen die Suche nach möglichen Co-Variablen, die je nach Patientengruppe eine weitere Unterteilung erlauben [136].

Im klinischen Alltag beeinflussen Training und Expertise des Untersuchers die Qualität und Reproduzierbarkeit eines echokardiographischen Befundes stark [23,46,60,85]. Da das Ruhe-EKG und seine Interpretation im Vergleich zu einer umfassenden echokardiographischen Abklärung deutlich häufiger, schneller und leichter reproduzierbar in der Patientenversorgung zur Verfügung steht, ist eine Überprüfung der Zusammenhänge zwischen EKG-Veränderungen und NT-proBNP-Werten bezüglich der kardiovaskulären Prognoseabschätzung ein sinnvoller nächster Schritt.

Die Abschätzung des zukünftigen Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen inklusive der Dekompensation einer Herzinsuffizienz und der verbundenen Mortalität ist schon für die Gesamtbevölkerung von großer Bedeutung, da kardiovaskuläre Ereignisse trotz Verbesserung ihrer Letalität in der westlichen Welt die Haupttodesursache bleiben [197]. Die vorrangige Bedeutung besagter Risikoabschätzung hat für Nierentransplantierte drei dominierende Aspekte: Zunächst ist die kardiovaskuläre Last in dieser Patientengruppe überproportional hoch (vgl. Kapitel 2.2 und 2.3), entsprechend stellen kardiovaskuläre Ereignisse die Haupttodesursache bei Transplantierten dar<sup>5</sup> [132,154,165]. Es tritt häufiger der „Transplantatverlust“ aufgrund des Versterbens wegen kardiovaskulärer Ereignisse auf, als aufgrund originär renaler Ursachen [132,154,165]. Zehn Jahre nach

---

<sup>5</sup> Ojo 2006 beschreibt ein jährliches Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen von 3,5 bis 5 % bei Nierentransplantierten, was damit das fünfzigfache des Risikos der Normalbevölkerung beträgt [132].

Transplantation überleben in Europa ca. 56 % der Transplantierten mit einem funktionierenden Transplantat [57,84].

Klassischerweise ist NT-proBNP als Marker kardialer Dekompensation etabliert, sowie Troponin T als Marker kardialer Ischämien [30,82,166]. Beide Biomarker wurden im Rahmen der HOMe ALONE Studie bestimmt, hier zeigten die post-hoc-Analysen die zusätzlichen prädiktiven Eigenschaften von Troponin T bezüglich kardialer Dekompensation, sowie von NT-proBNP bezüglich atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse [43]. In der vorliegenden Promotionsarbeit wurde daher entschieden, den prognostischen Wert von NT-proBNP auf beide kombinierten Endpunkte mit dem von EKG-Parametern zu vergleichen.

## **5.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Nierentransplantierten**

### **5.2.1 Kurz- und langfristige Folgen der Nierentransplantation für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**

Die Nierentransplantation stellt für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bezüglich Verbesserung von Lebensqualität und Mortalität die beste Therapieoption dar [15,24,167,185]. In den letzten Jahren hat sich der Benefit durch die Transplantation noch verstärkt, da im Vergleich zu Transplantationen, die länger zurückliegen, Kohorten rezenterer Jahre eine weitere Verbesserung des Überlebens zeigen, insbesondere im langfristigen Verlauf nach Transplantation [119,167]. Wie eingangs in Kapitel 2.1 und 2.2 ausgeführt, ist die kardiovaskuläre Krankheitslast unter den Transplantierten zwar geringer als bei Wartelisten-Patienten, und bei Wartelisten-Patienten geringer als bei der Gesamtheit der Dialysepflichtigen, im Vergleich zur Gesamtpopulation liegt jedoch eine erheblich gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität vor, wobei der Unterschied bei der Altersgruppe unter 60 Jahren am deutlichsten ausgeprägt ist<sup>6</sup> [1,15,24,145,161,167,179].

Liegt als renale Grunderkrankung bei Transplantierten eine diabetische oder hypertensive Nephropathie zugrunde, ist diese kardiovaskuläre Mortalität weiter gesteigert, ähnliches gilt für ein höheres Alter und linksventrikuläre Hypertrophie-Zeichen [55,83,119,161,185]. Darüber hinaus wurden sowohl in der *Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT)* Studie als auch bei Wali et al. eine länger bestehende Dialysepflichtigkeit als Risikofaktor identifiziert [83,161,176]. Zusammen mit vorangegangenen kardiovaskulären Ereignissen und weiteren klassischen Risikofaktoren wie Dyslipidämien und Rauchen erlauben diese Risikofaktoren Hinweise auf zukünftige Ereignisse, lassen

---

<sup>6</sup> Bei Dialyse-Patienten wurde festgestellt, dass sich bei Risikofaktoren, Dynamik der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen sowie der klinischen Todesursache – nämlich das gehäufte Auftreten eines arrhythmischen plötzlichen Herztones und nicht etwa eines Myokardinfarktes – Besonderheiten vorliegen; in all diesen Aspekten gleicht sich die Gruppe der Nierentransplantierten wieder den klassischen Zusammenhängen bei Populationen ohne Dialysepflichtigkeit an [161].

aber nachweislich Lücken in der Vorhersage für Transplantierte mit weniger ausgeprägten Risiko-Konstellationen [88,152].

Der kurzfristige Verlauf, insbesondere die ersten drei Monate postoperativ, stellt die risikoreichste Zeit für Nierentransplantierte dar [105,119,167,185]. Schon in der Risikoklassifizierung der *American Society of Anesthesiologists* (ASA) werden Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz als ASA-Klasse 3 geführt, entsprechend ihrer signifikant erhöhten operativen und postoperativen Mortalität im Vergleich zu Gesunden mit ASA-Klasse 1 [4,75].

In den USA wurde für Transplantierte gerade in den ersten drei Monaten ein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz verglichen mit den Wartelisten-Patienten festgestellt, mit einem steilen Anstieg direkt postoperativ, als Ursachen wurden neben der OP Überwässerung und eingeschränkte oder verzögerte Transplantat-Funktion diskutiert [105]. Auch bei dem Review von Tonelli et al. zeigten mehrere Studien eine zunächst signifikant erhöhte Mortalität innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation, in allen dieser Studien konnte aber ein Jahr nach Transplantation die signifikant niedrigere Mortalität berichtet werden [119,167,185]. Auch das relative Risiko für das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes ist gerade in den ersten drei Monaten höher als bei der Wartelisten-Population, trotz des standardisierten Screenings auf KHK sowie möglicher Koronarangiographie vor Transplantation [89]. Jenseits der drei Monate nach Transplantation ist das relative Risiko für den Myokardinfarkt wiederum signifikant niedriger als bei Wartelisten-Patienten<sup>7</sup> [89].

Die erhöhte Mortalität dieser ersten drei Monate werden in der Literatur auf den operativen Eingriff an sich sowie die hochdosierte immunsuppressive Therapie und das Vorliegen einer eingeschränkten Transplantatfunktion zurückgeführt; gerade bei vulnerablen Patienten scheint hier die zeitnahe Exposition gegenüber kreislaufwirksamer Narkosemedikation, inflammatorischer Aktivität, Urämie und Volumenverschiebungen das kardiovaskuläre System in eine kritische Dysbalance zu bringen [4,89,102,185].

Bei manchen Patientengruppen ließ sich auch mittelfristig, also über die besagten drei Monate hinaus, eine postoperative Risikoerhöhung feststellen: 2013 stratifizierten Gill et al. Wartelisten-Patienten in den USA nach niedrigem, mittlerem und hohem kardiovaskulären Risiko<sup>8</sup>, und stellten mit höherer Risikogruppe sowie niedrigerer Qualität des Spenderorgans<sup>9</sup> einen jeweils späteren Zeitpunkt fest, ab

---

<sup>7</sup> Am größten ist das relative Risiko für einen akuten Myokardinfarkt in den ersten 3 Monaten nach Transplantation für Patienten die vor Aufnahme auf die Warteliste > 1 Jahr Dialyse empfangen haben, bei denen eine Diabetes-Erkrankung besteht (höheres Risiko wenn dabei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie) sowie mit steigendem Alter [89].

<sup>8</sup> Niedriges Risiko: keine kardiovaskulären Komorbiditäten; Mittleres Risiko: ein bis zwei der Komorbiditäten KHK, pAVK, Z.n. zerebralem Schlaganfall, dekompensierte Herzinsuffizienz; Hohes Risiko: alle Patienten mit Diabetes als Ursache der terminalen Niereninsuffizienz oder als Komorbidität [55].

<sup>9</sup> Lebendspende ist postmortaler Organspende überlegen, unter postmortalen Spenderorganen ist ein Organ von *Standard Criteria Donor* (SCD) dem eines *Extended Criteria Donor* (ECD; Spender ist über 60 oder zwischen 50

dem die Mortalität nach Transplantation die Mortalität der Wartelisten-Patienten unterschreitet [55]. In der Hochrisiko-Gruppe war bei einem *Standard-Criteria-Donor*-Transplantat 368 Tage nach OP ein Überleben wie in der Wartelisten-Gruppe erreicht, zuvor überwogen noch die transplantationsbedingten Komplikationen [55].

Für das langfristige Outcome nach Nierentransplantation wird in der Literatur überwiegend eine Verbesserung von Morbidität und Mortalität festgestellt: Ähnlich wie bei Tonelli et al. ab drei Monaten, spätestens einem Jahr die Mortalität signifikant verbessert war, zeigt auch Lentine et al., dass nach initial erhöhtem relativen Risiko für Herzinsuffizienz nach 90 Tagen eine Risiko-Umkehr eintritt, für normalgewichtige Empfänger einer postmortalen Nierenspende fand sich langfristig eine Risikoreduktion von 54 % im Vergleich zu Wartelisten-Patienten<sup>10</sup> [105,167].

Ein kürzlich veröffentlichtes Review mit Meta-Analyse internationaler Studien hat das Überleben von Nierentransplantierten mit den Patienten, die auf der Warteliste verblieben, untersucht und bei der überwiegenden Zahl der Studien einen langfristigen Überlebensvorteil, also bei Betrachtung über mindestens ein Jahr, der Transplantierten erfasst [24]. Bei elf der eingeschlossenen 48 Studien wurde kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil dokumentiert. Die Meta-Analyse der untersuchten Daten ergab aber einen stark signifikanten Überlebensvorteil nach Transplantation, und stellte dabei eine sehr heterogene Ausprägung dieses Vorteils fest; korrelierende Subgruppen unter den Transplantatempfängern konnten in dieser Arbeit nicht identifiziert werden [24].

Die immunsuppressive Dauertherapie nach Transplantation mit ihren Nebenwirkungen ist neben dem OP-Risiko ein nicht vermeidbarer Risikofaktor. Trotz des allgemein gesteigerten Infektionsrisikos unter dieser Therapie konnte in Meta-Analysen eine Verbesserung des Risikos für immunsupprimierte Transplantierte im Vergleich zu Hämo- und Peritoneal-Dialyse-Patienten festgestellt werden, da diese Dialyse-Patienten über ihre Gefäß- und Peritoneal-Zugänge ein deutlich gesteigertes Risiko für Sepsis tragen [167]. Durch Einnahme von Immunsuppressiva werden klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes, Hypertonie und Dyslipidämie negativ beeinflusst; so bedingt die Kombinationstherapie aus Steroiden und Calcineurin-Inhibitoren nach Transplantation häufig eine Gewichtszunahme sowie Anstieg von systolischem und diastolischem Blutdruck [95,154,176]. Insbesondere für die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus ist als Nebenwirkung eine vaskuläre Toxizität bekannt<sup>11</sup> [142]. Hier gilt es, im klinischen Setting die Therapie entsprechend den individuellen Bedürfnissen und Risiken der Patienten anzupassen [154].

---

und 59 Jahre alt mit zwei der drei folgenden Bedingungen: arterielle Hypertonie, Serumkreatinin > 1,5 mg/dl, Todesursache Schlaganfall) überlegen [55,133].

<sup>10</sup> Weniger stark ausgeprägt war die Risikoreduktion bei einem zunehmenden BMI (32 % Risikoreduktion bei Transplantierten mit einem BMI  $\geq 35$ ); normalgewichtige Empfänger einer Lebendspende boten mit 69 % die ausgeprägteste Risikoreduktion [105]

<sup>11</sup> Der entsprechende Pathomechanismus wurde als TLR4-vermittelte Inflammation, Aktivierung und Dysfunktion des Endothels beschrieben [142].

In der vorliegenden Arbeit lag die Transplantation mindestens neun Monate zurück (im Median 5,4 (IQR [2,0; 9,3]) Jahre), sodass bei den Ergebnissen Aussagen zum Langzeitverlauf erwartet werden. Die immunsuppressive Therapie der Studienteilnehmer wurde bei Studieneinschluss dokumentiert, im Basislabor wurden Spiegel von Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus und Cyclosporin A bestimmt. Tabelle 8 in Kapitel 4.1 stellt die Häufigkeit der jeweiligen Medikation für die Gesamtheit und die drei NT-proBNP-Tertilen dar, in den weiteren Analysen wurden die Immunsuppressiva aufgrund der eher limitierten Probandenzahl nicht gesondert berücksichtigt.

### 5.2.2 Herzinsuffizienz bei Nierentransplantierten

Die Prävalenz von Herzinsuffizienz ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion deutlich erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung, unter Dialyse-Patienten liegt sie noch höher [48,63,127,176]. In den USA wurde eine kumulative Prävalenz von 57,4 % nach drei Jahren auf der Warteliste festgestellt [105]. In Deutschland fand eine Studie eine Prävalenz von mindestens 51,5 % unter Dialyse-Patienten im Jahr 2017, lebten diese in einer stationären Pflegeeinrichtung, lag die Prävalenz fast bei 70 % [63]. Das Verhältnis von Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion vs. Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Funktion („*Heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction*“ (HFrEF vs. HFpEF)) liegt bei ca. 20 vs. 80 % [10]. Nachweislich geht eine Herzinsuffizienz bei Dialyse-Patienten mit einer deutlich gesteigerten Mortalität einher: Das Risiko zu versterben ist bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz vergleichbar zu dem bei Vorliegen einer KHK, die 3-Jahres-Mortalität nach Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz ähnelt der nach einem akuten Myokardinfarkt [48,66,80,169,176].

Eine vorbestehende Herzinsuffizienz verbessert sich nach Nierentransplantation [3,160,176]. So konnten Wali et al. bei Patienten mit zuvor eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion im Sinne einer bestehenden Herzinsuffizienz unter Dialyse mehrheitlich eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) nach Transplantation nachweisen; als einziger Prädiktor für ein Ausbleiben der Verbesserung wurde die Dauer der vorangegangenen Dialysepflchtigkeit identifiziert. Als Mechanismus wird nicht nur eine Verbesserung der Volumenverteilung diskutiert, sondern auch ein direkter Effekt der Urämie auf die myokardiale Kontraktilität [79,173,176].

Drei Jahre nach Transplantation liegt die Prävalenz einer Herzinsuffizienz in den USA bei 37,8 % nach postmortaler Organspende und 28,2 % nach Lebendspende<sup>12</sup> [105]. Nach Infektionen ist die dekompensierte Herzinsuffizienz in den USA der Hauptgrund für Hospitalisierung nach Nierentransplantation [154,196,202]. Zudem ist unter kardiovaskulären Ereignissen bei Transplantierten die dekompensierte Herzinsuffizienz häufiger als ein akuter Myokardinfarkt

---

<sup>12</sup> In der selben Studie fand sich damit eine signifikante Risikoreduktion im Vergleich zur Wartelisten-Population ab 3 Monate postoperativ [105].

[154,196,202]. Eine retrospektive Analyse auf Basis des *United States Renal Data System* (USRDS) stellte unter Nierentransplantierten, bei denen vor Transplantation keine Herzinsuffizienz vorlag, in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 2,3 Jahren die Erstdiagnose einer Herzinsuffizienz in 12 % der Fälle fest [101]. Das Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln war hauptsächlich von einer Behandlung mit Hämodialyse (im Gegensatz zu Peritonealdialyse) vor Transplantation assoziiert, dieser Effekt war bei Transplantierten mit Übergewicht und Diabetes am ausgeprägtesten [101]. Eine ältere retrospektive Arbeit anhand von Daten des *USRDS* stellte eine Inzidenz von neuauftretener Herzinsuffizienz bei 10 % nach einem, bzw. 18 % nach drei Jahren fest<sup>13</sup> [103].

Neben therapeutischen Ansätzen wie Anpassung der Medikation oder Erwägung einer möglichen Shunt-Ligierung wird bei eingeschränkter Nierenfunktion und Herzinsuffizienz eine Abklärung bezüglich weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere der KHK, empfohlen [66,77,106,176].

In der vorliegenden Arbeit trat eine Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation bei 18 der 184 Studienteilnehmer (entspricht 9,8 %) innerhalb des Beobachtungszeitraums von  $5,4 \pm 1,7$  Jahren auf, insgesamt verstarben 34 aller Probanden. Im Gegensatz dazu trat eine ASCVD deutlich häufiger, nämlich bei 48 der Studienteilnehmer auf (entspricht 26,1 %).

### 5.2.3 Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen bei Nierentransplantierten

In den vorangegangenen Kapiteln wurde bereits auf kardiovaskuläre Ereignisse als Haupttodesursache und konsekutiv auch häufigste Ursache für den Transplantatverlust bei Nierentransplantierten eingegangen [132,154,165]. Diese kardiovaskulären Ereignisse umfassen in der Literatur neben der KHK und dem ischämischen Myokardinfarkt häufig auch die dekompensierte Herzinsuffizienz, Arrhythmien und pulmonale Hypertonie, während zerebrovaskuläre Erkrankungen oder eine pAVK nicht immer inkludiert sind [15]. In der vorliegenden Arbeit war die Prävalenz sowie der Endpunkt des Auftretens von ASCVD definiert als KHK (stattgehabter Myokardinfarkt, chirurgische / interventionelle Koronar-Revaskularisation), zerebrovaskuläre Erkrankung (stattgehabter Apoplex, Revaskularisation der Aa. Carotides mittels Thrombendarteriektomie oder Stentung) und pAVK (nicht-traumatische Extremitäten-Amputation oberhalb des Sprunggelenks / stattgehabte Revaskularisation der Becken-/ Beinarterien mittels Thrombendarteriektomie / Bypass / Stentung / Angioplastie) (vgl. Kapitel 3.3.4). Auch diese von uns analysierten Entitäten treten bei Nierentransplantierten gehäuft auf, ein akuter Myokardinfarkt beispielsweise tritt innerhalb der ersten drei Jahre nach Transplantation bei bis zu 11 % auf mit einer folgenden Sterblichkeitsrate von 25 % ein Jahr und 45 % fünf Jahre nach Ereignis [70,71,89,102]. Das Überleben nach Myokardinfarkt allgemein sowie nach Koronarrevaskularisation

<sup>13</sup> Als mögliche modifizierbare Faktoren, die mit dem Neu-Auftreten von Herzinsuffizienz korrelierte, fanden sich vor Nierentransplantation: Übergewicht und Rauchen; nach Nierentransplantation: Hypertonie, Anämie, Neu-Auftreten von Diabetes, Myokardinfarkt, Transplantat-Abstoßung [103].

im Besonderen ist bei Nierentransplantierten jedoch signifikant besser als bei Wartelisten- oder Dialyse-Patienten; selbst in den kritischen ersten drei Monaten nach Transplantation ist das relative Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes signifikant geringer als bei Wartelisten-Patienten [56,70,89,135]. Zu einem Neuauftreten zerebrovaskulärer Ereignisse kommt es bei 7 % der Patienten innerhalb von drei Jahren nach Transplantation, was erneut häufiger als in der Allgemeinbevölkerung, aber seltener als bei Patienten der Warteliste ist [104]. Tritt ein Transplantat-Versagen ein, gleicht sich das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse wieder dem der Wartelisten-Gruppe an [104].

Nierentransplantierte mit pAVK sind häufig auch Diabetiker und KHK-Patienten, so dass ihr Transplantatüberleben aufgrund einer hohen kardiovaskulären und Gesamt-Mortalität entsprechend signifikant verkürzt ist; zudem weisen Nierentransplantierte mit pAVK eine höhere Rate an Infektionen sowie infektionsbedingter Mortalität auf [16,70].

In Anbetracht dieses erhöhten Auftretens von ASCVD haben Hernández et al. in ihrem Review auf die Limitationen der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren bei Nierentransplantierten verwiesen, und als zusätzliche Erklärung des erhöhten Auftretens von ASCVD weitere Gruppen an Risikofaktoren tabellarisch dargestellt, unter anderem Transplantations- und CKD-spezifischen Risikofaktoren; Tabelle 13 bildet eine Auswahl dieser Faktoren ab [70]. Hier spiegeln sich die kumulativen systemischen Prozesse, die nicht nur Dialyse-Patienten, sondern auch Nierentransplantierte chronisch belasten und damit deren hohe kardiovaskuläre Belastung bedingen.

*Tabelle 13: Kardiovaskuläre Risikofaktoren spezifisch für CKD und Nierentransplantation, nach Hernández et al. [70]*

Kategorie	CKD-spezifische Risikofaktoren	NTx-spezifische Risikofaktoren
Immunologisch	Fetuin-A-Mangel	Immunosuppression, Inflammation, virale Infektionen, vaskuläre Kalzifizierung
Metabolisch und endokrinologisch	Hyperparathyreoidismus, erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt, Vitamin-D-Mangel	Post-Transplant-Diabetes-mellitus, - Dyslipidämie
Renale Funktion	Eingeschränkte eGFR, Albuminurie/Proteinurie, Azidose	Transplantat-Dysfunktion, Albuminurie
Herz-Kreislauf-System	Überwässerung, vaskuläre Kalzifizierung	Post-Transplant-Hypertonie, Linksventrikuläre Hypertrophie

*Abkürzungen: CKD: chronic kidney disease (Chronische Nierenerkrankung); eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; NTx: Nierentransplantation.*

Nachweislich werden alle beschriebenen ASCVD durch Diabetes deutlich aggraviert, hier spielt der Post-Transplant Diabetes mellitus (PTDM) eine Sonderrolle [15,70]: Zwar geht der PTDM mit einem

gehäuften Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse einher, jedoch konnte dem PTDM – im Gegensatz zu vor Transplantation bestehendem Diabetes mellitus – häufig kein prädiktiver Wert bezüglich der Gesamtmortalität nachgewiesen werden [15,28,73]. Andere Studien belegen jedoch neben einem gesteigerten Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse auch eine signifikant erhöhte Gesamtmortalität bei PTDM, ausschlaggebend für diese Diskrepanz ist teilweise ein unterschiedliches Vorgehen bei Diagnosestellung (HbA1c-Messung<sup>14</sup> vs. oraler Glucosetoleranztest) [41,151,168]. Es werden verschiedene immunologische Prozesse als Ursache für das Auftreten eines PTDM diskutiert, aber gerade die Immunsuppression mit Steroiden und Tacrolimus, sowie seltener mTOR-Inhibitoren und Ciclosporin A, begünstigt sein Auftreten [15,151]. Der kausale Therapie-Ansatz, nämlich die Reduktion dieser Immunsuppressiva bzw. die Umstellung der Medikation, vornehmlich von Tacrolimus auf Cyclosporin A oder Mycophenolat-Mofetil (MMF), ist möglich und sinnvoll, solange eine Abstoßung des Transplantats unbedingt vermieden wird [151]. Darüber hinaus wird die leitliniengerechte Diabetes-Therapie, insbesondere der Einsatz neuerer Antidiabetika wie SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten empfohlen [151]. Zum Einsatz von SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten bei Nierentransplantierten ist die Datenlage noch eingeschränkt, insbesondere bezüglich möglicher langfristiger positiver Effekte dieser Substanzgruppe, bisher werden sie aber als sicher und effektiv bei dieser Patientengruppe beschrieben und große internationale Studien wie RENAL LIFECYCLE zu dieser Fragestellung laufen aktuell [65,69,86,151].

In der vorliegenden Arbeit lag zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bei 44 (23,9 %) der 184 Teilnehmer bereits eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung vor, 54 (29,3 %) hatten Diabetes mellitus und 24 (13 %) waren Raucher.

#### 5.2.4 Eingeschränkte Transplantatfunktion als kardiovaskulärer Risikofaktor

Die oben beschriebene Dynamik der post-Transplantations-Mortalität scheint von dem kardiovaskulären Risikoprofil der Empfänger sowie der Art der Spender-Niere (Lebend- vs. postmortale Spende) abzuhängen, in der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse aufgrund unser relativ geringen Fallzahlen nicht nach Art der Spende stratifiziert [55,133].

In der Literatur wurde eine gesteigerte Mortalität nach Transplantation mit eingeschränkter oder verzögter Transplantat-Funktion in Zusammenhang gebracht, sowohl im kurzfristigen als auch langfristigen Verlauf, da erneut eine Einschränkung der Nierenfunktion mit den jeweiligen Pathophysiologien eintritt [4,89,102,105]. Darüber hinaus treten bei Patienten mit ausgeprägtem kardiovaskulären Risikoprofil häufiger Komplikationen wie verminderte Transplantat-Funktion und kürzeres Transplantat-Überleben auf [4,104]. Hier ist zu berücksichtigen, dass auch die chronische oder

<sup>14</sup> Der HbA1c eines Patienten kann bei Vorliegen eines Eisenmangels oder einer Eisenmangel-Anämie fälschlicherweise erhöht sein; gerade bei CKD- und Dialyse-Patienten ist die Prävalenz dieser Mängelerscheinungen deutlich erhöht [44,144,151].

akute Transplantat-Abstoßung als inflammatorisches Krankheitsbild selbst ein kardiovaskuläres Risiko darstellt, in dem inflammatorische Zytokine steigende NT-proBNP-Werte via diverser Effekte von TNF- $\alpha$  bedingen können [93,164,174].

In der vorliegenden Arbeit ging ein fortgeschrittenes CKD-Stadium bei den nierentransplantierten Studienteilnehmern für beide kardiovaskulären Endpunkte mit einer signifikant höheren Ereignisrate einher, was sich mit der in der Literatur beschriebenen erhöhten Mortalität für eingeschränkte Transplantatfunktion deckt.

### 5.3 NT-proBNP und EKG-Parameter als kardiovaskuläre Prädiktoren

#### 5.3.1 NT-proBNP bei Herzinsuffizienz

NT-proBNP ist in der Diagnostik der chronischen und dekompensierten Herzinsuffizienz fest etabliert [33,50,81,82,99]. In den aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) zu akuter und chronischer Herzinsuffizienz wird eine Bestimmung in beiden Szenarien empfohlen<sup>15</sup> [112,117]. Bei separater Beurteilung dekompensierter Patienten kann NT-proBNP gegenüber einer rein klinischen Beurteilung diagnostisch überlegen sein, beide Methoden zusammen erlauben noch größere diagnostische Sicherheit [81].

NT-proBNP entsteht physiologisch, wenn *pro-B-type natriuretic peptide* (proBNP) in das biologisch aktive *B-type natriuretic peptide* (BNP) und das inaktive NT-proBNP gespalten wird; proBNP wird lediglich von den Zellen des atrialen und ventrikulären Myokards ausgeschüttet [50,92,112,124,125]. Als bedeutender Auslöser für eine gesteigerte proBNP-Ausschüttung ist eine erhöhte enddiastolische Wandbelastung beschrieben, beispielsweise als Folge von Volumen- oder Druck-Belastung, daneben kommt es zu diversen (patho-)physiologischen Modulierungen, die noch nicht endgültig ergründet sind [124,164,180]. Auch der Abbau von NT-proBNP hat klinische Relevanz für die Interpretation des Biomarkers, er wird zu ca. 20 % renal ausgeschieden, darüber hinaus erfolgt metabolischer Abbau [50,149,164].

Es gibt zahlreiche Studien zu Ursachen, die NT-proBNP-Werte erhöhen können, Tabelle 14 gibt die entsprechende Übersicht wider [33,62,117,128,195]. Ergänzend hat eine jüngere Studie NT-proBNP-Werte bei nierengesunden Patienten mit Vorhofflimmern untersucht und deutlich erhöhte Werte festgestellt, wobei sich zwischen Patientengruppen ohne bzw. mit Herzinsuffizienz (in diesem Falle HFpEF) kein weiterer signifikanter Unterschied in der NT-proBNP-Konzentration feststellen ließ [180].

---

<sup>15</sup> Eine chronische Herzinsuffizienz wird bei NT-proBNP-Werten < 125 pg/ml als unwahrscheinlich angesehen, eine akute Herzinsuffizienz bei Werten < 300 pg/ml [112,117]. Für HFpEF werden niedrigere Werte als für HFrEF erwartet [112,137].

Tabelle 14: Ursachen für erhöhte Werte natriuretischer Peptide, nach der 2021 ESC-Leitlinie sowie modifiziert nach Werhahn et al. [62,117,128,180,195].

Kardiale Ursachen	Nicht-Kardiale Ursachen
Herzinsuffizienz	Alter
Akutes Koronarsyndrom	Zerebrale Ischämie, Subarachnoidalblutung
Lungenarterienembolie, Pulmonale Hypertonie	Eingeschränkte Nierenfunktion
Myokarditis	Leberzirrhose
Linksventrikuläre Hypertrophie	Paraneoplastisches Syndrom
Hypertrophe oder restriktive Kardiomyopathie	COPD
Klappenvitien	Anämie
Angeborene Herzvitien	Schwere Infektionen / Sepsis
Vorhofflimmern	Schwere Verbrennungen
Atriale und ventrikuläre Tachyarrhythmien	Schwere metabolische / hormonelle
Elektrische Kardioversion / ICD-Schock	Entgleisungen (diabetische Ketoazidose, thyreotoxische Krise)
Operative kardiale Eingriffe	
Contusio cordis	

Abkürzungen: COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); ICD: Implantierbarer Cardioverter Defibrillator.

Häufig treten Herzinsuffizienz und eine eingeschränkte Nierenfunktion multifaktoriell bedingt gemeinsam auf, anders als beim Vorhofflimmern wurde im Vergleich von Patienten mit reduzierter vs. nicht eingeschränkter Nierenfunktion NT-proBNP als zuverlässiger diagnostischer Marker der dekompensierten Herzinsuffizienz für beide Gruppen beschrieben [33]. Auch wenn kein akutes Ereignis im Sinne einer Dekompensation oder eines Myokardinfarktes vorliegt, ist NT-proBNP bei eingeschränkter Nierenfunktion oft deutlich erhöht, als Ursache dafür gilt nicht allein eine verminderte renale Clearance, vielmehr erschienen die hohen NT-proBNP-Konzentrationen die Schwere einer tatsächlich zugrundeliegenden kardialen Vorerkrankung auszudrücken [34]. Auch wurden in einem *Position Paper* der ESC zur Interpretation von NT-proBNP die erhöhten Konzentrationen bei renaler Dysfunktion als Zeichen der multifaktoriellen Dysbalance im kardiorenalen System beschrieben, mit Hinweis auf die dabei untergeordnete Rolle der renalen Clearance von NT-proBNP [74,115,124,172]. Gleichzeitig wird hier auf die sehr limitierte Datenlage besonders bei Dialyse-Patienten verwiesen, mit der Empfehlung bei Herzinsuffizienz auf die Bestimmung von NT-proBNP zu verzichten<sup>16</sup> [124].

<sup>16</sup> Gerade mögliche Transplantat-Empfänger unter Dialyse-Patienten sind hier durch die eingeschränkte Datenlage benachteiligt: In Kapitel 5.2.1 wurde die Bedeutung der postoperativen Mortalität bei Nierentransplantation besprochen; in Kanada wird NT-proBNP-Bestimmung zur präoperativen Risikostratifizierung bei gewissen Patienten (ab 65. Lebensjahr, oder 45-64-jährig mit kardiovaskulären Vorerkrankungen) empfohlen; es ist daher unbedingt notwendig, die Lücke der Referenz-Werte für Dialyse- und Nierentransplantations-Patienten zu schließen um hier Outcome und Mortalität zu verbessern [39,124].

Bezüglich der Prognose bei Herzinsuffizienz bei eingeschränkter Nierenfunktion fand die Meta-Analyse von Schaub et al. vergleichbare Ergebnisse, nämlich dass erhöhte NT-proBNP-Werte nach Korrektur für Parameter der Nierenfunktion mit einer schlechteren Prognose bei akuter Dekompensation einhergehen [148]. Eine andere Studie konnte steigende NT-proBNP-Werte bzw. höhere -Quartilen als unabhängige Prädiktoren für die 1-Jahres-Gesamt mortalität nach dekompensierter Herzinsuffizienz in multivariater Cox-Regressionsanalyse mit Berücksichtigung der Nierenfunktion ausweisen; dabei fanden sich bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte NT-proBNP-Werte sowie eine deutlich höhere 1-Jahres-Mortalität (36,3 % bei reduzierter, 19,0 % bei intakter eGFR) [33]. Diese Datenlage unterstreicht die kardiovaskuläre Vulnerabilität bei eingeschränkter Nierenfunktion sowie die Sonderrolle von nephrologischen Patienten bei der Interpretation von Laborbefunden aufgrund der systemischen Veränderungen [33,34,148].

Ein neueres Review von Birdwell und Park 2021 verweist darauf, dass die Interpretation von NT-proBNP bezüglich Diagnostik und Therapie von Herzinsuffizienz bei Transplantierten nicht ausreichend etabliert ist; NT-proBNP wird aber auch hier als unabhängiger Prädiktor für Mortalität oder kardiovaskuläre Pathologien beschrieben [15,157,187]. Jarolim et al. untersuchten nierentransplantierte Patienten in den USA, es konnte eine starke Assoziation von BNP und hochsensitivem Troponin T bezüglich des Auftretens von Tod, Dialysepflichtigkeit sowie kardiovaskulärer Outcomes nachgewiesen werden, diese Beziehung war für BNP stärker ausgeprägt [84].

Unsere Arbeitsgruppe untersuchte bereits bei den nierentransplantierten Patienten der HOMe ALONE Studie neben dem Biomarker NT-proBNP auch echokardiographische Parameter bezüglich des Endpunktes einer Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese (HI/T), NT-proBNP erwies sich hier als von echokardiographischen Markern unabhängiger Prädiktor für Herzinsuffizienz [43,159].

In der vorliegenden Promotionsarbeit wurde bei der gleichen Kohorte ein mögliches Zusammenspiel von NT-proBNP und EKG-Veränderungen u.a. bezüglich der Vorhersage zum Auftreten des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod jedweder Genese untersucht. Für höhere NT-proBNP-Tertilen zeigte die univariate Kaplan-Meier-Analyse ein signifikant schlechteres ereignisfreies Überleben für diesen Endpunkt (vgl. Abbildung 10). Auch in der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich für Log NT-proBNP als kontinuierliche Variable ein über 13-fach erhöhtes Risiko für den Endpunkt HI/T; als kategoriale Variable war im Vergleich der 3. zur 1. NT-proBNP-Tertile das Risiko für das Auftreten des Endpunktes HI/T univariat über 22-fach erhöht, ein Vergleich der 2. zur 1. NT-proBNP-Tertile blieb ohne signifikante Ergebnisse (vgl. Tabelle 11, Kapitel 4.4.2). Diese Ergebnisse decken sich also mit vergleichbaren anderen Publikationen.

### 5.3.2 NT-proBNP bei atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen

In der Literatur zu NT-proBNP bei Herzinsuffizienz dominiert die Rolle des Biomarkers als Prädiktor für Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität sowie Hospitalisierung (Kapitel 5.3.1), aber auch bei weiteren kardiovaskulären Erkrankungen wie Vorhofflimmern, Lungenarterienembolie und Myokardinfarkt konnte ein Zusammenhang festgestellt werden (vgl. auch Tabelle 14) [87,124,126,190]. Darüber hinaus wurde auch in Abwesenheit einer Herzinsuffizienz NT-proBNP als unabhängiger Prädiktor für Mortalität beschrieben, entsprechend etablierte er sich als kardiovaskulärer Risikomarker; es wurde postuliert, dass NT-proBNP auch bei anderen kardiovaskulären Erkrankungen das kardiale Remodeling abbilde [116,118,181]. Speziell bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht die These, dass kardiale Biomarker wie NT-proBNP einen Teil der mannigfältigen Pathomechanismen abbilden, die zum exzessiv gesteigerten kardiovaskulären Risiko dieser Patientengruppe führen [177].

Entsprechend tritt die Rolle von NT-proBNP als Prädiktor für das Auftreten von ASCVD<sup>17</sup> bzw. damit assoziierter Mortalität hervor [13,31,124,126,156,181]. Beispielsweise wurde für die klinische Anwendung ein Biomarker Score (CHAN<sub>2</sub>T<sub>3</sub>) entworfen, der NT-proBNP enthält und das neue Auftreten von ASCVD in den nächsten zehn Jahren vorhersagt [6]. De Lemos et al. untersuchten diverse Biomarker bezüglich ihrer Rolle als ASCVD-Risikomarker, für NT-proBNP wurde bezüglich der Gesamtmortalität die höchste Hazard Ratio festgestellt, zu KHK- oder ASCVD-Ereignissen zeigte NT-proBNP eine teilweise stärkere Assoziation als hochsensitives Troponin T, beide blieben unabhängige Prädiktoren dieser atherosklerotischen Ereignisse [31]. Nach aktueller Studienlage liefert NT-proBNP beim akuten oder chronischen Koronarsyndrom gegenüber den etablierten Parametern (u.a. Klinik, EKG, Troponin T) zwar keinen unmittelbaren diagnostischen Mehrwert, erhöhte Werte reflektieren jedoch ein erhöhtes Risiko für Mortalität; eine klinische Handlungsempfehlung für das Szenario des akuten Koronarsyndroms mit erhöhten NT-proBNP-Konzentrationen wurde von der ESC nicht formuliert [21,51,123,124,181]. Wettersten et al. dagegen empfehlen beim akuten Koronarsyndrom die Bestimmung von NT-proBNP in regelmäßigen Abständen, um Hochrisiko-Patienten zu identifizieren, auch wenn ein entsprechender *Cut-off*-Wert oder konkrete Maßnahmen der Risiko-Reduktion noch nicht festgelegt sind [94,130,181].

Auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Dialysepflchtigkeit konnte NT-proBNP als unabhängiger Prädiktor von kardiovaskulärer und Gesamt-Mortalität nachgewiesen werden, teilweise auch nach Korrektur für echokardiographische Pathologien oder Troponin T [146,147,177]. Konkret blieb NT-proBNP nach Korrektur für die eGFR auch bei Patienten mit eingeschränkter

---

<sup>17</sup> ASCVD in der vorliegenden Promotionsarbeit definiert als KHK (stattgehabter Myokardinfarkt, chirurgische / interventionelle Koronar-Revaskularisation), zerebrovaskuläre Erkrankung (stattgehabter Apoplex, Revaskularisation der Aa. Carotides mittels Thrombendarteriektomie oder Stentung) und pAVK (nicht-traumatische Extremitäten-Amputation oberhalb des Sprunggelenks / stattgehabte Revaskularisation der Becken-/Beinarterien mittels Thrombendarteriektomie / Bypass / Stentung / Angioplastie) (vgl. Kapitel 3.3.4).

Nierenfunktion ein Prädiktor für KHK, bei Dialyse-Patienten war NT-proBNP als Prädiktor mit dem Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls assoziiert [32,91]. Zu berücksichtigen ist bei Dialyse-Patienten, dass nachweislich zwischen einzelnen Patienten deutlich größere Schwankungen der NT-proBNP-Werte festgestellt werden als unter gesunden Personen; dagegen ergaben wöchentliche Messungen bei stabilen Dialyse-Patienten eine geringe Varianz der NT-proBNP-Konzentration für einzelne Individuen [2,45,186]. Zusammengenommen spricht das für die Heterogenität der kardiovaskulären Belastung bei Dialyse-Patienten, und für die Möglichkeit bei individuellen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dynamik von NT-proBNP klinisch besser zu interpretieren [45].

Bei Nierentransplantierten ist die Datenlage zu NT-proBNP bezüglich eng definierter ASCVD eingeschränkt. Eine Studie untersuchte die Gesamtmortalität von Nierentransplantierten im Zusammenhang mit NT-proBNP-Werten vom Aufnahme-Labor am Tag der Transplantation, auch hier zeigten sich höhere Konzentrationen als unabhängige Prädiktoren für eine gesteigerte Mortalität im langfristigen Verlauf (12,7 Jahre medianer Follow-Up) [187]. Jarolim et al. konnten bei Nierentransplantierten für höhere NT-proBNP-Quartilen eine Assoziation zum Auftreten des ASCVD wie Myokardinfarkt und Apoplex nachweisen, aber auch Assoziationen zum Eintreten erneuter Dialysepflichtigkeit, zu Tod jedweder Genese und zu kardiovaskulärem Tod [84]. Entsprechend stellte unsere Arbeitsgruppe sowohl für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung als auch für Nierentransplantierte dar, dass NT-proBNP ein unabhängiger Prädiktor für ASCVD bzw. kardiale Dekompensation und Tod jedweder Genese blieb [43,159,170,171].

### 5.3.3 EKG-Parameter bei eingeschränkter Nierenfunktion und Transplantation

Es gibt zahlreiche Studien, die den prognostischen Wert von EKG-Veränderungen bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Dialyse-Patienten bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität untersuchen, zu Nierentransplantierten gibt es deutlich weniger Veröffentlichungen.

Das Review von Skampardonni et al. untersucht die Aussagekraft klassischer und neuer EKG-Marker als Prädiktoren für kardiovaskuläres Risiko und Mortalität bei Patienten mit CKD und terminaler Niereninsuffizienz: Neuere EKG-Parameter (Novacode-Berechnung für LV-Hypertrophie, QT-Dispersion, QRS-T-Winkel) wurden zwar als vielversprechend beurteilt, jedoch fehlt es noch an Standardisierung zur Bestimmung, teilweise ist besondere Software zur Berechnung im EKG unerlässlich [29,155]. Für klassische EKG-Marker, insbesondere der LV-Hypertrophie (Sokolow-Lyon-Index, Cornell-Kriterien), ergab sich kein einheitliches Bild, jedoch wurde das Potential einer Risikostratifizierung mittels EKG, Echokardiographie und Labor-Biomarkern gemeinsam als vielversprechende Option genannt [5,26,29,90,97,155].

Für klassische Parameter wie das PR- bzw. PQ-Intervall<sup>18</sup> wurde eine Assoziation zu Mortalität bei CKD sowie Dialysepflichtigkeit festgestellt, möglicherweise bedingt durch Störungen im Volumen- und Elektrolyt-Haushalt; ggf. ist dieses Mortalitätsrisiko auch auf häufigere Bradyarrhythmien oder Vorhofflimmern zurückzuführen [35,47,155]. Die QTc-Zeit wurde als Indikator für Leitungs- und Repolarisationsstörungen diskutiert, die sich als Folgen struktureller Herzerkrankungen, Myokardischämen oder Elektrolytstörung demarkieren; hier stellten die meisten Studien ein schlechteres kardiovaskuläres Outcome oder gesteigerte Gesamt mortalität bei Dialyse- oder CKD-Patienten fest [35,38,47,52,155]. Lediglich bei Krane et al. konnte unter Typ-2-Diabetikern an Dialyse keine signifikante Korrelation der QTc-Zeit zu kardiovaskulären Endpunkten festgestellt werden [97]. Die Rolle der QRS-Zeit als Marker für das Auftreten eines Schenkelblocks zeigte laut Review nur bei wenigen Studien wegweisende Ergebnisse, es wird aber eine Zunahme der QRS-Zeit mit Progress einer CKD angenommen, und bei Deo et al. erwies sich bereits eine Verlängerung von 100–119 ms als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität [35,113,155].

Insbesondere bei Deo et al., die anhand der *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC) Daten von 3939 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersuchten, wurden Veränderung der PQ-, QRS- und QTc-Zeit eindeutig als unabhängige Prädiktoren für kardiovaskuläre Mortalität beschrieben; auch konnten sie die Vorhersagekraft von Modellen zu kardiovaskulären Risiken bezüglich Mortalität durch Einbeziehen dieser drei EKG-Veränderungen signifikant optimieren [35].

Ein weiteres Review von Waks et al. zum prädiktiven Wert von EKG-Veränderungen (u.a. QT-Zeit, Herzfrequenzvariabilität, alternierende T-Welle) bezüglich Mortalität oder des Auftretens eines plötzlichen Herztodes bei Dialyse-Patienten fand keinen zuverlässigen Effekt der einzelnen Parameter [175]. Für die QTc-Zeit-Verlängerung fand sich eine Assoziation zum Auftreten eines plötzlichen Herztodes, daher postuliert das Review das Einbeziehen weiterer prognostischer Parameter wie Biomarker für kommende Studien [52,64,175].

Die Ergebnisse aus Kohorten von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion lassen sich jedoch nicht direkt auf Nierentransplantierte übertragen. Zwei Studien konnten feststellen, dass beispielsweise die an Dialyse häufig beobachtete, und mit erhöhter Mortalität assoziierte, QTc-Zeit-Verlängerung nach Transplantation deutlich abnahm, am ehesten als Folge einer Normalisierung von Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt [42,122]. Dieser Effekt trat bereits zwei Tage postoperativ auf und blieb im Zeitverlauf von sechs Monaten nach Transplantation signifikant ausgeprägt, dabei nahm auch die QT-Zeit von Patienten ab, die zuvor noch im Normbereich lagen (bis 450 ms für Männer, bis 470 ms für Frauen); nahm das Transplantat erst verzögert seine Funktion auf, so trat die Normalisierung der QTc-Zeit auch verzögert ein [42].

---

<sup>18</sup> Im angelsächsischen Sprachraum wird das PQ-Intervall häufig als PR-Intervall bezeichnet, elektrophysiologisch besteht kein Unterschied [162].

Ähnliche Unterschiede wurden für EKG-Intervall-Verlängerungen ( $PR > 200$  ms,  $QRS > 110$  ms und/oder  $QTc > 450$  ms) von Flueckiger et al. beschrieben bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die sich zur Transplantations-Evaluation vorstellten: Von den Patienten ohne Intervall-Verlängerungen mit abgeschlossener Evaluation wurden 76,3 % auf die Warteliste gesetzt und 20,7 % transplantiert; bei Patienten mit zwei oder mehr Intervall-Verlängerungen lagen diese Anteile bei nur 62,3 % und 9,1 % [47]. Je mehr Intervall-Verlängerungen bei den Patienten vorlagen, desto höher war die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität [47]. Dies betont einerseits, dass EKG-Intervall-Verlängerungen einen sinnvollen Marker der kardiovaskulären Gesundheit bei terminaler Niereninsuffizienz darstellen, dass aber andererseits ein deutlich geringeres Vorkommen dieser Intervall-Verlängerungen bei Wartelisten-Patienten oder Transplantierten erwartet werden darf.

Buerschaper et al. untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie die Assoziation von EKG-Veränderungen zu kardiovaskulären Ereignissen bei 196 Wartelisten-Patienten aus dem Zeitraum 01/2004 bis 12/2010, vom ersten Tag der Listung bis ein Jahr nach erfolgter Transplantation an der Uniklinik RWTH Aachen, dies entsprach einem Beobachtungs-Zeitfenster von  $4,7 \pm 3,5$  Jahren, erfasst wurden Standard-EKG-Parameter sowie diverse T-Wellen-Veränderungen [18,109,134,150]. Ausgeschlossen wurden 56 Patienten wegen fehlender EKG- oder Transplantations-Unterlagen, und ein Patient wegen eines kompletten Schenkelblocks, danach verblieben 139 Patienten [18]. Als stärkster Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse wurde ein erhöhtes T:R-Verhältnis in anterioren sowie inferioren Ableitungen in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse identifiziert; pathologische Befunde des Sokolow-Lyon-Index und der QTc-Zeit blieben in der multivariaten Analyse ohne Signifikanz, dabei zeigte sich die QTc-Zeit unter den Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen tendenziell verlängert [18].

Das Beobachtungs-Zeitfenster erschwert einen Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Promotionsarbeit, in der HOME ALONE Studie wurden Patienten frühestens neun Monate nach Transplantation eingeschlossen, im Median waren 5,4 Jahre (IQR [2,0; 9,3]) seit Transplantation vergangen. In Anbetracht der in der Literatur beschriebenen Dynamik von Morbidität und Mortalität im ersten Jahr (siehe Kapitel 5.2.1), nämlich einer Risikosteigerung in den ersten drei Monaten nach Transplantation gefolgt von einer Umkehr zu einer signifikanten Risikoreduktion nach zwölf Monaten, ist die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit denen von Buerschaper et al. sehr limitiert [24,105,167]. Die Studienlage zu EKG-Parametern wird auch dadurch kompliziert, dass gewisse pathologische Befunde – wie beispielsweise die Präsenz von Vorhofflimmern, atrioventrikulärem Block (AV-Block), Schenkelblöcken oder anderen Leistungsstörungen sowie bestehende schwere linksventrikuläre Hypertrophie – zu einem Ausschluss von Probanden in manchen Studien führte, bei anderen jedoch das untersuchte Merkmal darstellt, entsprechend ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert [26,47,90,98]. Gerade das Vorliegen eines Vorhofflimmerns, entweder als EKG-Parameter oder als

Diagnose, ist bei Dialyse-Patienten nachweislich mit einer deutlich erhöhten Mortalität verbunden<sup>19</sup> [184]. In unserer Analyse fanden sich bei zehn der 184 transplantierten Patienten ein Vorhofflimmern, der entsprechende NT-proBNP-Wert lag bei allen in der höchsten NT-pro-BNP-Tertile.

Auch konnte für eine erhöhte Herzfrequenz  $> 85$  bpm in der Literatur ein unabhängiger Prädiktor für Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität bei terminaler Niereninsuffizienz nachgewiesen werden, allerdings im 48h-EKG [26]. Bei unserer Datenanalyse war lediglich ein Ruhe-EKG vorliegend, zwischen den NT-proBNP-Tertilen zeigten sich keine großen Unterschiede ( $63 \pm 9$  bpm,  $61 \pm 10$  bpm und  $66 \pm 16$  bpm für die 1., 2. und 3. Tertile).

### 5.3.4 Biomarker und EKG-Parameter bei CKD und Nierentransplantierten

Die gemeinsame Analyse von EKG-Veränderungen zusammen mit Biomarkern als kardiovaskuläre Prädiktoren wurde bisher für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, nicht aber bei Nierentransplantierten durchgeführt. Das Prinzip, klinisch-apparative Diagnostik wie EKG oder Echokardiographie mit Labor-Biomarkern zur kardiovaskulären Risikoprädiktion zu kombinieren, hat sich gerade beim akuten Myokardinfarkt bewährt; entsprechend wird in der Literatur für die kardiovaskulär stark belastete Population der CKD-, Dialyse- und nierentransplantierte Patienten die gemeinsame Evaluation von Biomarkern und EKG-Parametern als Forschungsgegenstand bezüglich Risikoprädiktion vorgeschlagen [155,175,178].

Es wurde zudem etabliert, dass sich sowohl Ausprägung als auch Prävalenz von pathologischen NT-proBNP-Werten und relevanten EKG-Veränderungen (PQ-, QRS-, QTc-Zeit-Verlängerung) zwischen Nierentransplantierten und Patienten mit terminal eingeschränkter Nierenfunktion deutlich unterscheiden [42,47,122,139,140]. Dies macht die vorliegende Analyse von EKG-Veränderungen gemeinsam mit NT-proBNP-Werten als kardiovaskuläre Prädiktoren bei Nierentransplantierten notwendig.

Kula et al. haben in einer großen Querschnittsanalyse zu 3048 CKD-Patienten der *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC) Zusammenhänge zwischen kardialen Biomarkern, darunter NT-proBNP, und einzelnen kategorialen EKG-Parametern untersucht, es wurde u.a. für Marker der Nierenfunktion sowie vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren korrigiert [98]. Als EKG-Parameter für subklinische myokardiale Dysfunktion und Leitungsstörungen wurden basierend auf Deo et al. (vgl. Kapitel 5.3.3) ein PQ-Intervall  $> 200$  ms, ein QRS-Intervall  $> 100$  ms und ein QTc-Intervall  $> 450$  ms bei Männern, 460 ms bei Frauen als dichotome Variable festgelegt, wobei Patienten mit Vorhofflimmern, AV-Block, Schenkelblöcken oder Schrittmachern ausgeschlossen wurden [35,98]. Höhere NT-proBNP-Konzentrationen waren mit einer Verlängerung aller drei EKG-Parameter

<sup>19</sup> Eine Analyse des United States Renal Data System fand für Dialyse-Patienten eine Jahresmortalität von 39 % bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns, verglichen mit 19 % bei Dialyse-Patienten ohne gesichertes Vorhofflimmern [169].

assoziiert, im multivariaten Modell blieb diese Assoziation für QRS- und QTc-Verlängerungen signifikant, sodass NT-proBNP als Marker myokardialer Dysfunktion bei CKD-Patienten interpretiert werden könnte [98].

Entsprechend der hier sowie im vorangehenden Kapitel beschriebenen Literatur entschieden wir uns in der vorliegenden Arbeit für die Analyse der EKG-Parameter PQ-, QRS- und QTc-Zeit als kontinuierliche Variablen, sowie stratifiziert in Tertilen nach Tabelle 6. Die oberste Tertile liegt für die  $\text{PQ-Zeit} \geq 180$  ms, für die  $\text{QRS-Zeit} \geq 95$  ms, und für die  $\text{QTc-Zeit} \geq 414$  ms, damit also stets innerhalb der gängigen Normgrenzen für diese Intervalle. Ein vergleichbares Vorgehen erlaubte bereits in mehreren großen kardiologischen Studien signifikante Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und PQ-Zeit-Verlängerungen aufzudecken, die bei einer kategorialen Betrachtung mit dem gängigen *Cut-off* von 200 ms verborgen blieben [14,25,110,158].

In der vorliegenden Promotionsarbeit wurden nun erstmalig anhand der Daten der prospektiven HOMe ALONE Beobachtungs-Studie NT-proBNP und EKG-Parameter gemeinsam bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse bei Nierentransplantierten untersucht, die beiden Endpunkte waren definiert als ASCVD und Tod jedweder Genese (ASCVD/T) sowie Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese (HI/T).

Die Teilnehmer mit NT-proBNP der obersten Tertile waren älter, zeigten eine niedrigere eGFR und deutlich höhere Albuminurie, bei höherer Prävalenz von ASCVD, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und höheren systolischen Blutdruckwerten. Vorhofflimmern, AV- und Schenkelblock traten hier häufiger auf, die mediane PQ-Zeit sowie die mediane QTc-Zeit nahmen in der obersten NT-proBNP-Tertile zu, nur die QRS-Zeit blieb über alle NT-proBNP-Tertilen stabil. In der Spearman-Analyse korrelierte Log NT-proBNP erwartungsgemäß negativ mit der eGFR [33]; zwischen Log NT-proBNP und logarithmierter PQ-, QRS- und QTc-Zeit zeigte sich eine schwache aber signifikante Korrelation, ähnlich den Ergebnissen bei Kula et al. [98].

In der Kaplan-Meier-Analyse sahen wir für höhere NT-proBNP-Tertilen sowie fortgeschrittenere CKD-Stadien für beide Endpunkte ein signifikant schlechteres Überleben. Für die EKG-Parameter zeigte sich hier lediglich beim Endpunkt HF/T für höhere PQ-Zeit-Tertilen ein signifikant schlechteres Überleben, beim Endpunkt ASCVD/T ergab keine der PQ-, QRS- oder QTc-Zeit-Tertilen einen signifikanten Überlebensunterschied.

Auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde der Endpunkt ASCVD/T spätestens nach Korrektur für Alter und Geschlecht (Modell 1) von keinem der drei EKG-Parameter prognostiziert. Der Endpunkt HF/T wurde univariat durch die QTc-Zeit und PQ-Zeit als kontinuierliche, und die PQ-Zeit auch als kategoriale Expositionsvariable vorhergesagt, bereits nach Korrektur für eGFR und Albuminurie (Modell 2) verlor sich die Signifikanz.

NT-proBNP erwies sich dagegen als stärkster Prädiktor für beide Endpunkte, besonders als kontinuierliche Expositionsvariable, mit höherem NT-proBNP wurden die Endpunkte HF/T und ASCVD/T auch nach Korrektur für Nierenfunktion, kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren sowie PQ-, QRS- und QTc-Zeit (Modell 6) signifikant vorhergesagt. Das Risiko für das Auftreten von HF/T bei höheren NT-proBNP-Werten war in Modell 6 immer noch neunfach signifikant erhöht. Für das Auftreten von ASCVD/T war die Assoziation etwas schwächer, NT-proBNP blieb als kategoriale Variable nur bis Modell 5 signifikanter Prädiktor des Endpunkts mit einem dreifach erhöhten Risiko, in Modell 6 lag der p-Wert bei lediglich 0,055. Als kontinuierliche Variable gingen erhöhte NT-proBNP-Werte bis in Modell 6 mit einem über vierfach erhöhten Risiko für den Endpunkt ASCVD/T einher.

Abschließend wurde das Auftreten der beiden Endpunkte innerhalb von fünf Jahren auch in der ROC-Kurve am zuverlässigsten von NT-proBNP vorhergesagt, unter den EKG-Parametern erzielte die PQ-Zeit den größten prädiktiven Nutzen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse NT-proBNP als starken, unabhängigen Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, unabhängig von einer möglicherweise eingeschränkten Transplantatfunktion, mit einer tendenziell stärkeren Assoziation zur dekompensierten Herzinsuffizienz als zu ASCVD. Für alle drei EKG-Parameter sehen wir Korrelationen zu höheren NT-proBNP-Werten, aber keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des Endpunktes ASCVD und Tod. Für den Endpunkt der Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation und Tod deuteten längere PQ- und QTc-Zeiten ein erhöhtes Risiko an, ohne in der multivariaten Regressionsanalyse als Prädiktoren standzuhalten. Berücksichtigt man die relativ kleine Fallzahl der vorliegenden Arbeit, sowie die in der Literatur beschriebene geringere Inzidenz von Intervall-Verlängerungen in der Gruppe der Transplantierten, sollte man daher die Verlängerung, insbesondere von PQ- und QTc-Zeiten, nicht ganz unberücksichtigt lassen [47]. Eventuell kann in einer Analyse mit deutlich höherer Probandenzahl für diese EKG-Parameter bei Nierentransplantierten ein eindeutiger Effekt nachgewiesen werden.

#### 5.4 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat mehrere Limitationen, begonnen mit der eher begrenzten Zahl von 184 eingeschlossenen Probanden. Die NT-proBNP-Werte wurden nur einmalig zum Studieneinschluss erhoben, es erfolgte keine Verlaufskontrolle. Darauf hinaus wurden bei Studieneinschluss weder die NYHA-Kategorien der Teilnehmer erfasst, noch am Untersuchungstag oder bei Follow-Up-Untersuchungen eine gezielte Evaluation des aktuellen Volumenstatus dokumentiert. Dies bedingt aufgrund des Einflusses von Volumen-Belastung auf Plasma-NT-proBNP Informationsverluste [111]. Die Daten zu den analysierten EKG-Parametern stammen gänzlich aus der Interpretation der erhobenen 12-Kanal-Ruhe-EKGs am Untersuchungstag bei Studieneinschluss. Im Studien-Design wurden keine Verlaufs-EKG-Aufzeichnungen vorgesehen. Es wurden auch nicht in der prospektiven

Nachbeobachtung mögliche elektrokardiographische Veränderungen wie die Diagnose eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns, eines neu aufgetretenen Schenkelblocks (etwa im Rahmen einer kardialen Ischämie) oder die notwendige Implantation eines Schrittmachers abgefragt oder dokumentiert. Somit könnte auch ein prognostischer Effekt dieser EKG-Parameter unterschätzt worden sein. Die Zahl der pathologischen EKG-Befunde Vorhofflimmern (10 Fälle), Schenkelblock (insgesamt 10 Fälle) und AV-Block (11 Fälle insgesamt) waren in der Kohorte sehr limitiert, es fanden sich auch keine Schrittmacherträger, sodass ein möglicher prognostischer Einfluss unterschätzt bzw. nicht untersucht worden sein könnte.

Darüber hinaus ist das 12-Kanal-Ruhe-EKG naturgemäß limitiert im Vergleich zu dem Informationsgewinn eines Ruhe-EKGs mit links- und/ oder rechts-dorsalen Ableitungen, eines Belastungs-EKGs oder eines Langzeit-EKGs. Somit kann darin eine geringere Erfassung pathologischer EKG-Parameter bedingt sein [27,37,68,153]<sup>20</sup>. Allerdings entspricht die alleinige Durchführung eines 12-Kanal-Ruhe-EKGs der allgemeinen klinischen Praxis.

Im Vergleich von Biomarkern zu EKG-Parametern ist eine untersuchungsabhängige Variabilität bei NT-proBNP aufgrund standardisierter Laborprozesse voraussichtlich geringer als bei der EKG-Auswertung. Je nach EKG-Parameter kann hier eine gewisse inter- und intra-*observer variability* vorliegen<sup>21</sup> [151]. Diese Variabilität wurde von uns nicht erfasst; sie erscheint uns für die analysierten Parameter PQ-Zeit, QRS-Zeit und QTc-Zeit jedoch relativ gering.

In der statistischen Auswertung bedienten wir uns der Einteilung der Variablen in Tertilen, auch vergangene Analysen unserer Arbeitsgruppe nahmen Unterteilungen nach Tertilen bzw. Quartilen vor [43,159]. Diese Stratifizierung ist zur Risikobewertung insbesondere kardialer Biomarker bei Nierentransplantierten oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in der Literatur etabliert [11,36,84]. Bezuglich der Cox-Regressionsanalyse ist anzumerken, dass in Modell 6 für jeweils 11 bzw. 13 Variablen korrigiert wurde, sodass eine statistische Überadjustierung (*overfitting*) eingetreten sein könnte.

Abschließend ist anzumerken, dass unseren Analysen eine monozentrische Beobachtungsstudie zugrunde liegt, mit entsprechenden Limitationen<sup>22</sup>.

---

<sup>20</sup> Nach aktuellem Forschungsstand wird der klinische Benefit von sensitivem Screening auf Vorhofflimmern in Frage gestellt: Zwar können durch Loop-Rekorder deutlich mehr Fälle von Vorhofflimmern detektiert werden, jedoch konnte bisher für eine entsprechende antikoagulative Therapie keine signifikante Risikoreduktion von zerebralen oder systemisch-arteriellen Embolien nachgewiesen werden [163].

<sup>21</sup> Derartige untersucherabhängigen Unterschiede wurden bspw. für den fragmentierten QRS-Komplex nachgewiesen, hier zeigte sich zwischen erfahrenen Untersuchern eine bessere Übereinstimmung im Vergleich zu weniger geübten Untersuchern [151].

<sup>22</sup> Es sei darauf hingewiesen, dass eine aktuelle Meta-Analyse zum Überleben von Nierentransplantierten vs. Wartelisten-Patienten lediglich Beobachtungsstudien und keine randomisiert-kontrollierten Studien identifizierte [24].

## 5.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, dass NT-proBNP einen deutlich höheren prädiktiven Wert bezüglich Auftreten von ASCVD und Tod jedweder Genese sowie von Hospitalisierung bei dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod jedweder Genese bei Nierentransplantierten aufweist als EKG-Veränderungen, steht in Einklang mit vorigen Ergebnissen unserer Arbeitsgruppen, die bei Nierentransplantierten sowie bei anderen CKD-Patienten NT-proBNP mit echokardiographischen Parametern verglichen [43,159,170,171]. Auch andere Arbeitsgruppen konnten natriuretische Peptide bei Nierentransplantierten und anderen CKD-Patienten als unabhängige Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität charakterisieren [84,146,147,177]. Die gemeinsame Bestimmung von EKG-Parametern ergab in der vorliegenden Arbeit sowie in der Literatur Assoziationen zwischen verlängerten PQ-, QRS- und QTc-Zeiten zu erhöhten NT-proBNP-Konzentrationen [98]. NT-proBNP blieb in der vorliegenden Arbeit jedoch unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamt-Mortalität. Entsprechend bestätigt sich unsere Hypothese, dass bei Nierentransplantierten EKG-Parameter keinen zusätzlichen Benefit zur kardiovaskulären Prognoseabschätzung bieten und NT-proBNP unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse bleibt. Zusammenschauend lässt sich aufgrund der vorliegenden Arbeit für die klinische Praxis die Empfehlung geben, dass

1. NT-proBNP bei Nierentransplantierten nicht nur Hinweise auf kardiale Dekompensation bietet, sondern auch auf atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse und auf gesteigerte Mortalität.
2. trotz häufig erhöhtem Niveau von NT-proBNP bei eingeschränkter GFR eine Dynamik i.S. eines Anstiegs von NT-proBNP oder sehr hohe Werte allgemein eine weitere Abklärung nach sich ziehen sollten, mit der Frage nach beginnender kardialer Dekompensation oder möglicher drohender kardiovaskulärer Ereignisse.
3. die EKG-Diagnostik bei Nierentransplantierten nicht vernachlässigt werden sollte, dass jedoch ein unauffälliger oder stabiler EKG-Befund bei Dynamik oder deutlicher Erhöhung kardialer Biomarker nicht zur „Entwarnung“ ausreicht.

Es verbleibt in weiteren Studien zu klären, welches klinische Prozedere sinnvoll und geeignet wäre, um aus der prognostischen Bedeutung einer NT-proBNP-Erhöhung bei Nierentransplantierten mittels spezifischer primär- oder sekundär-Präventionsmaßnahmen zu einer tatsächlichen Risiko-Reduktion für den einzelnen Patienten zu gelangen.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Aakhus S, Dahl K, Widerøe TE (2004) Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clinical Transplantation* 18:596–604
2. Aakre KM, Røraas T, Petersen PH, Svarstad E, Sæle K, Sandberg S (2013) Week-to-week biological variation in the N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in hemodialysis patients and healthy individuals. *Clin Chem* 59:1813–1814
3. Abbott KC, Hypolite IO, Hshieh P, Cruess D, Agodoa LY, Welch PG, Taylor AJ, Yuan CM (2001) The impact of renal transplantation on the incidence of congestive heart failure in patients with end-stage renal disease due to diabetes. *J Nephrol* 14:369–376
4. Abrol N, Kashyap R, Kashani KB, Prieto M, Taner T (2020) Characteristics and Outcomes of Kidney Transplant Recipients Requiring High-Acuity Care After Transplant Surgery: A 10-Year Single-Center Study. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes* 4:521–528
5. Agarwal R, Light RP (2011) Determinants and prognostic significance of electrocardiographic left ventricular hypertrophy criteria in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:528–536
6. Akintoye E, Briassoulis A, Afonso L (2017) Biochemical risk markers and 10-year incidence of atherosclerotic cardiovascular disease: independent predictors, improvement in pooled cohort equation, and risk reclassification. *Am Heart J* 193:95–103
7. Amann K, Münter K, Wessels S, Wagner J, Balajew V, Hergenröder S, Mall G, Ritz E (2000) Endothelin A Receptor Blockade Prevents Capillary/Myocyte Mismatch in the Heart of Uremic Animals. *JASN* 11:1702–1711
8. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E (2003) Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 60 Suppl 1:S13-21
9. Annuk M, Zilmer M, Lind L, Linde T, Fellström B (2001) Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 12:2747–2752
10. Antlanger M, Aschauer S, Kopecky C, Hecking M, Kovarik JJ, Werzowa J, Mascherbauer J, Genser B, Säemann MD, Bonderman D (2017) Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Hemodialysis Patients: Prevalence, Disease Prediction and Prognosis. *Kidney Blood Press Res* 42:165–176
11. Bansal N, Zelnick LR, Soliman EZ, Anderson A, Christenson R, DeFilippi C, Deo R, Feldman HI, He J, Ky B, Kusek J, Lash J, Seliger S, Shafi T, Wolf M, Go AS, Shlipak MG, CRIC Study Investigators (2021) Change in Cardiac Biomarkers and Risk of Incident Heart Failure and Atrial Fibrillation in CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 77:907–919
12. Benz K, Hilgers K-F, Daniel C, Amann K (2018) Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Role of Inflammation. *Int J Nephrol* 2018:4310379

13. Beuchel C, Dittrich J, Pott J, Henger S, Beutner F, Isermann B, Loeffler M, Thiery J, Ceglarek U, Scholz M (2022) Whole Blood Metabolite Profiles Reflect Changes in Energy Metabolism in Heart Failure. *Metabolites* 12:216
14. Bidstrup S, Salling Olesen M, Hastrup Svendsen J, Bille Nielsen J (2013) Role of PR-Interval In Predicting the Occurrence of Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation* 6:956
15. Birdwell KA, Park M (2021) Post-Transplant Cardiovascular Disease. *CJASN* 16:1878–1889
16. Brar A, Jindal RM, Elster EA, Tedla F, John D, Sumrani N, Salifu MO (2013) Effect of Peripheral Vascular Disease on Kidney Allograft Outcomes: A Study of U.S. Renal Data System. *Transplantation* 95:810–815
17. Brosius F (2002) SPSS 11: fundierte Einführung in SPSS und die Statistik; ausführliche Beschreibung statistischer Verfahren. 1. edition. mitp-Verl, Bonn
18. Buerschaper L, Floege J, Mühlfeld A, Schlieper G (2019) Evaluation of Electrocardiographic Parameters Predicting Cardiovascular Events in Patients with End-Stage Renal Disease before and after Transplantation. *Kidney Blood Press Res* 44:615–627
19. Bueti J, Rush D, Tangri N, Mandelzweig K, Xu Y, Hiebert B, Sood MM, Komenda P, Nickerson P, Rigatto C (2014) Effect of time on dialysis and renal transplantation on endothelial function: a longitudinal analysis. *Transplantation* 98:1060–1068
20. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW (2009) Hemodialysis-Induced Cardiac Injury: Determinants and Associated Outcomes. *CJASN* 4:914–920
21. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan G-A, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B, ESC Scientific Document Group (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 44:3720–3826
22. Capildeo R, Haberman S, Rose FC (1978) The definition and classification of stroke. A new approach. *Q J Med* 47:177–196
23. Capotosto L, Massoni F, De Sio S, Ricci S, Vitarelli A (2018) Early Diagnosis of Cardiovascular Diseases in Workers: Role of Standard and Advanced Echocardiography. *Biomed Res Int* 2018:7354691
24. Chaudhry D, Chaudhry A, Peracha J, Sharif A (2022) Survival for waitlisted kidney failure patients receiving transplantation versus remaining on waiting list: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 376:e068769
25. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ (2009) Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA* 301:2571–2577

26. Cice G, Di Benedetto A, D'Andrea A, D'Isa S, De Gregorio P, Marcelli D, Gatti E, Calabò R (2008) Heart rate as independent prognostic factor for mortality in normotensive hemodialysed patients. *J Nephrol* 21:704–712
27. Colquhoun D, Freedman B, Cross D, Fitzgerald B, Forge B, Hare DL, Tatoulis J, Wicks J, Wilson A, Zecchin R (2015) Clinical Exercise Stress Testing in Adults (2014). *Heart Lung Circ* 24:831–837
28. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD (2005) New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 67:2415–2421
29. Covic AC, Buimistriuc L-D, Green D, Stefan A, Badarau S, Kalra PA (2013) The prognostic value of electrocardiographic estimation of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 18:188–198
30. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH (2003) B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 362:316–322
31. de Lemos JA, Ayers CR, Levine BD, deFilippi CR, Wang TJ, Hundley WG, Berry JD, Seliger SL, McGuire DK, Ouyang P, Drazner MH, Budoff M, Greenland P, Ballantyne CM, Khera A (2017) Multimodality Strategy for Cardiovascular Risk Assessment: Performance in 2 Population-Based Cohorts. *Circulation* 135:2119–2132
32. DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, Chen H, Christenson R (2005) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 46:35–44
33. deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH (2007) Impact of Renal Disease on Natriuretic Peptide Testing for Diagnosing Decompensated Heart Failure and Predicting Mortality. *Clinical Chemistry* 53:1511–1519
34. deFilippi CR, Herzog CA (2017) Interpreting Cardiac Biomarkers in the Setting of Chronic Kidney Disease. *Clin Chem* 63:59–65
35. Deo R, Shou H, Soliman EZ, Yang W, Arkin JM, Zhang X, Townsend RR, Go AS, Shlipak MG, Feldman HI (2016) Electrocardiographic Measures and Prediction of Cardiovascular and Noncardiovascular Death in CKD. *J Am Soc Nephrol* 27:559–569
36. Desai AS, Toto R, Jarolim P, Uno H, Eckardt K-U, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McMurray JJV, Parving H-H, Solomon SD, Pfeffer MA (2011) Association between cardiac biomarkers and the development of ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus, anemia, and CKD. *Am J Kidney Dis* 58:717–728
37. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Kronborg C, Graff C, Højberg S, Køber L, Krieger D, Holst AG, Nielsen JB, Brandes A, Svendsen JH (2020) Comprehensive Evaluation of Rhythm Monitoring Strategies in Screening for Atrial Fibrillation: Insights From Patients at Risk Monitored Long Term With an Implantable Loop Recorder. *Circulation* 141:1510–1522

38. Dobre M, Brateanu A, Rashidi A, Rahman M (2012) Electrocardiogram abnormalities and cardiovascular mortality in elderly patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:949–956
39. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, Graham M, Tandon V, Styles K, Bessisow A, Sessler DI, Bryson G, Devereaux PJ (2017) Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol* 33:17–32
40. Ehling J, Bábíková J, Gremse F, Klinkhammer BM, Baetke S, Knuechel R, Kiessling F, Floege J, Lammers T, Boor P (2016) Quantitative Micro-Computed Tomography Imaging of Vascular Dysfunction in Progressive Kidney Diseases. *J Am Soc Nephrol* 27:520–532
41. Eide IA, Halden TAS, Hartmann A, Åsberg A, Dahle DO, Reisaeter AV, Jenssen T (2016) Mortality risk in post-transplantation diabetes mellitus based on glucose and HbA1c diagnostic criteria. *Transpl Int* 29:568–578
42. Ej L, V A, Dt N, Ea G, Ao G, W S (2018) Change in QTC Interval after Kidney Transplantation; Mechanisms and Outcomes. *J Clin Exp Transplant* 03:
43. Emrich IE, Scheuer AL, Rogacev KS, Mahfoud F, Wagenpfeil S, Fliser D, Schirmer SH, Böhm M, Heine GH (2021) Plasma biomarkers outperform echocardiographic measurements for cardiovascular risk prediction in kidney transplant recipients: results of the HOMe ALONE study. *Clinical Kidney Journal* sfab216
44. English E, Idris I, Smith G, Dhatariya K, Kilpatrick ES, John WG (2015) The effect of anaemia and abnormalities of erythrocyte indices on HbA1c analysis: a systematic review. *Diabetologia* 58:1409–1421
45. Fahim MA, Hayen A, Horvath AR, Dimeski G, Coburn A, Johnson DW, Hawley CM, Campbell SB, Craig JC (2015) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide variability in stable dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:620–629
46. Feigenbaum H (1983) Echocardiography: An overview. *Journal of the American College of Cardiology* 1:216–224
47. Flueckiger P, Pastan S, Goyal A, McClellan WW, Patzer RE (2014) Associations of ECG interval prolongations with mortality among ESRD patients evaluated for renal transplantation. *Ann Transplant* 19:257–268
48. Foley R, Parfrey P, Sarnak M (1998) Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases* 32:S112–S119
49. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ (2011) Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 365:1099–1107
50. Gaggin HK, Januzzi JL (2013) Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1832:2442–2450
51. Gaggin HK, Januzzi JL (2014) Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome. *Clin Lab Med* 34:43–58, vi

52. Genovesi S, Rossi E, Nava M, Riva H, De Franceschi S, Fabbrini P, Viganò MR, Pieruzzi F, Stella A, Valsecchi MG, Stramba-Badiale M (2013) A case series of chronic haemodialysis patients: mortality, sudden death, and QT interval. *EP Europace* 15:1025–1033
53. Gilchrest BA, Rowe JW, Mihm MC (1980) Clinical and histological skin changes in chronic renal failure: evidence for a dialysis-resistant, transplant-responsive microangiopathy. *Lancet* 2:1271–1275
54. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Pereira BJG (2004) Why do preemptive kidney transplant recipients have an allograft survival advantage? *Transplantation* 78:873–879
55. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S, Dong J, Rose C, Johnston O, Gill J (2013) Quantification of the Early Risk of Death in Elderly Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 13:427–432
56. Glicklich D, Vohra P (2014) Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation. *Cardiol Rev* 22:153–162
57. Gondos A, Döhler B, Brenner H, Opelz G (2013) Kidney Graft Survival in Europe and the United States: Strikingly Different Long-Term Outcomes. *Transplantation* 95:267–274
58. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB (2000) Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342:1478–1483
59. Goodman WG (2004) Importance of hyperphosphataemia in the cardio-renal axis. *Nephrol Dial Transplant* 19 Suppl 1:i4–8
60. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, Morehead A, Kitzman D, Oh J, Quinones M, Schiller NB, Stein JH, Weissman NJ (2004) American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials: A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the task force on echocardiography in clinical trials. *Journal of the American Society of Echocardiography* 17:1086–1119
61. Groot KD, Bahlmann FH, Sowa J, Koenig J, Menne J, Haller H, Fliser D (2004) Uremia causes endothelial progenitor cell deficiency. *Kidney International* 66:641–646
62. Gupta DK, Wang TJ (2015) Natriuretic Peptides and Cardiometabolic Health. *Circ J* 79:1647–1655
63. Häckl D, Kossack N, Schoenfelder T (2021) Prävalenz, Kosten der Versorgung und Formen des dialysepflichtigen chronischen Nierenversagens in Deutschland: Vergleich der Dialyseversorgung innerhalb und außerhalb stationärer Pflegeeinrichtungen. *Gesundheitswesen* 83:818–828
64. Hage FG, de Mattos AM, Khamash H, Mehta S, Warnock D, Iskandrian AE (2010) QT Prolongation Is an Independent Predictor of Mortality in End-Stage Renal Disease. *Clin Cardiol* 33:361–366

65. Halden TAS, Egeland EJ, Åsberg A, Hartmann A, Midtvedt K, Khiabani HZ, Holst JJ, Knop FK, Hornum M, Feldt-Rasmussen B, Jenssen T (2016) GLP-1 Restores Altered Insulin and Glucagon Secretion in Posttransplantation Diabetes. *Diabetes Care* 39:617–624
66. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS (1995) Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney International* 47:884–890
67. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S, Foutz J, Wainright JL, Snyder JJ, Kasiske BL, Israni AK (2020) OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 20 Suppl s1:20–130
68. Healey JS, Wong J (2019) Wearable and implantable diagnostic monitors in early assessment of atrial tachyarrhythmia burden. *Europace* 21:377–382
69. Heerspink HJL, Berger S, Gansevoort RT, Investigators on behalf of the RLCT (2023) Will SGLT2 Inhibitors Be Effective and Safe in Patients with Severe CKD, Dialysis, or Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 18:1500
70. Hernández D, Alonso-Titos J, Armas-Padrón AM, Lopez V, Cabello M, Sola E, Fuentes L, Gutierrez E, Vazquez T, Jimenez T, Ruiz-Estebar P, Gonzalez-Molina M (2020) Waiting List and Kidney Transplant Vascular Risk: An Ongoing Unmet Concern. *KBR* 45:1–27
71. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ (1998) Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 339:799–805
72. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM (2002) The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62:1524–1538
73. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, Jenssen T (2006) The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 69:588–595
74. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hoes AW, Hillege HL, Kragten JA, van Veldhuisen DJ (2007) Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 9:787–794
75. Hopkins TJ, Raghunathan K, Barbeito A, Cooter M, Stafford-Smith M, Schroeder R, Grichnik K, Gilbert R, Aronson S (2016) Associations between ASA Physical Status and postoperative mortality at 48 h: a contemporary dataset analysis compared to a historical cohort. *Perioper Med (Lond)* 5:29
76. Houben AJHM, Martens RJH, Stehouwer CDA (2017) Assessing Microvascular Function in Humans from a Chronic Disease Perspective. *J Am Soc Nephrol* 28:3461–3472
77. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, Kasiske BL, Deswal A, deFilippi CR, Cleland JGF, Anker SD, Herzog CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, McCullough PA, Abu-Alfa AK, Amann K, Aonuma K, Appel LJ, Baigent C, Bakris GL, Banerjee D, Boletis JN, Bozkurt B, Butler J, Chan CT, Costanzo MR, Dubin RF, Filippatos G,

- Gikonyo BM, Gikonyo DK, Hajjar RJ, Iseki K, Ishii H, Knoll GA, Lenihan CR, Lentine KL, Lerma EV, Macedo E, Mark PB, Noiri E, Palazzuoli A, Pecoits-Filho R, Pitt B, Rigatto C, Rossignol P, Setoguchi S, Sood MM, Störk S, Suri RS, Szummer K, Tang SCW, Tangri N, Thompson A, Vijayaraghavan K, Walsh M, Wang AY-M, Weir MR (2019) Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 95:1304–1317
78. Hundsdorfer J (2014) Einfluss immunsuppressiver Medikamente auf die Monozytenheterogenität bei nierentransplantierten Patienten. Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
79. Hung J, Harris PJ, Uren RF, Tiller DJ, Kelly DT (1980) Uremic Cardiomyopathy — Effect of Hemodialysis on Left Ventricular Function in End-Stage Renal Failure. *New England Journal of Medicine* 302:547–551
80. Hutchinson TA, Thomas DC, MacGibbon B (1982) Predicting survival in adults with end-stage renal disease: an age equivalence index. *Ann Intern Med* 96:417–423
81. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB (2005) The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 95:948–954
82. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M (2006) NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *European Heart Journal* 27:330–337
83. Jardine AG, Fellström B, Logan JO, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer H-H, Maes B, Ambühl P, Olsson AG, Pedersen T, Holdaas H (2005) Cardiovascular Risk and Renal Transplantation: Post Hoc Analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *American Journal of Kidney Diseases* 46:529–536
84. Jarolim P, Claggett BL, Conrad MJ, Carpenter MA, Ivanova A, Bostom AG, Kusek JW, Hunsicker LG, Jacques PF, Gravens-Mueller L, Finn P, Solomon SD, Weiner DE, Levey AS, Pfeffer MA (2017) B-Type Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin I Are Associated With Adverse Outcomes in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 101:182–190
85. Johri AM, Picard MH, Newell J, Marshall JE, King MEE, Hung J (2011) Can a Teaching Intervention Reduce Interobserver Variability in LVEF Assessment: A Quality Control Exercise in the Echocardiography Lab. *JACC: Cardiovascular Imaging* 4:821–829
86. Kanbay M, Demiray A, Afsar B, Karakus KE, Ortiz A, Hornum M, Covic A, Sarafidis P, Rossing P (2021) Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for diabetes mellitus control after kidney transplantation: Review of the current evidence. *Nephrology (Carlton)* 26:1007–1017

87. Kang Q, Wan Z, Huang Z (2017) N-terminal probrain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther* 55:78–84
88. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ (1996) Cardiovascular disease after renal transplantation. *JASN* 7:158–165
89. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ (2006) Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 17:900–907
90. Kim SJ, Oh HJ, Yoo DE, Shin DH, Lee MJ, Kim HR, Park JT, Han SH, Yoo T-H, Choi KH, Kang S-W (2012) Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and outcome in hemodialysis patients. *PLoS One* 7:e35534
91. Kim YK, Shin SJ, Ihm S-H, Park CS, Kim H-Y, Kim Y-D, Shim DS, Song HC, Yang CW, Kim Y-S, Choi EJ (2010) Association between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and acute ischemic stroke in patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 42:537–543
92. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H (1993) Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 132:1961–1970
93. Klingenberg R, Koch A, Gleissner C, Schnabel PA, Haass M, Remppis A, Katus HA, Dengler TJ (2005) Determinants of B-type natriuretic peptide plasma levels in the chronic phase after heart transplantation. *Transpl Int* 18:169–176
94. Kontos MC, Lanfear DE, Gosch K, Daugherty SL, Heidenreich P, Spertus JA (2017) Prognostic Value of Serial N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Testing in Patients With Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology* 120:181–185
95. Koomans HA, Ligtenberg G (2001) Mechanisms and consequences of arterial hypertension after renal transplantation. *Transplantation* 72:S9-12
96. Kotta PA, Elango M, Papalois V (2021) Preoperative Cardiovascular Assessment of the Renal Transplant Recipient: A Narrative Review. *J Clin Med* 10:2525
97. Krane V, Heinrich F, Meesmann M, Olschewski M, Lilienthal J, Angermann C, Störk S, Bauersachs J, Wanner C, Frantz S (2009) Electrocardiography and Outcome in Patients with Diabetes Mellitus on Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:394–400
98. Kula AJ, Katz R, Zelnick LR, Soliman E, Go A, Shlipak M, Deo R, Ky B, DeBoer I, Anderson A, Christenson R, Seliger SL, Defilippi C, Feldman HI, Wolf M, Kusek J, Shafi T, He J, Bansal N (2020) Association of circulating cardiac biomarkers with electrocardiographic abnormalities in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*
99. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM (2003) Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 42:728–735

100. Lemoine M, Titeca Beauport D, Lobbedez T, Choukroun G, Hurault de Ligny B, Hazzan M, Guerrot D, Bertrand D (2019) Risk Factors for Early Graft Failure and Death After Kidney Transplantation in Recipients Older Than 70 Years. *Kidney Int Rep* 4:656–666
101. Lenihan CR, Liu S, Airy M, Walther C, Montez-Rath ME, Winkelmayer WC (2021) The Association of Pre-Kidney Transplant Dialysis Modality with de novo Posttransplant Heart Failure. *CRM* 11:209–217
102. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA (2005) Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16:496–506
103. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, Li L, Burroughs TE, Irish W, Brennan DC (2005) De Novo Congestive Heart Failure After Kidney Transplantation: A Common Condition With Poor Prognostic Implications. *American Journal of Kidney Diseases* 46:720–733
104. Lentine KL, Rey LAR, Kolli S, Bacchi G, Schnitzler MA, Abbott KC, Xiao H, Brennan DC (2008) Variations in the Risk for Cerebrovascular Events after Kidney Transplant Compared with Experience on the Waiting List and after Graft Failure. *CJASN* 3:1090–1101
105. Lentine KL, Xiao H, Brennan DC, Schnitzler MA, Villines TC, Abbott KC, Axelrod D, Snyder JJ, Hauptman PJ (2009) The impact of kidney transplantation on heart failure risk varies with candidate body mass index. *Am Heart J* 158:972–982
106. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, Carithers RL, Ragosta M, Bolton K, Auerbach AD, Eagle KA (2012) Cardiac Disease Evaluation and Management Among Kidney and Liver Transplantation Candidates. *Circulation* 126:617–663
107. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130:461–470
108. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (2007) Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 53:766–772
109. Lin C-Y, Lin L-Y, Chen P-C (2007) Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in patients initiating haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 22:2645–2652
110. Magnani JW, Wang N, Nelson KP, Connelly S, Deo R, Rodondi N, Schelbert EB, Garcia ME, Phillips CL, Shlipak MG, Harris TB, Ellinor PT, Benjamin EJ, Health, Aging, and Body Composition Study (2013) Electrocardiographic PR interval and adverse outcomes in older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6:84–90
111. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B (2001) The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 39:571–588

112. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E (2008) State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 10:824–839
113. Majima S, Tanaka M, Okada H, Senmaru T, Asano M, Yamazaki M, Toda H, Oda Y, Hasegawa G, Nakamura N, Fukui M (2015) The PR interval and QRS duration could be predictors of renal function decline. *Atherosclerosis* 240:105–109
114. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI (2001) Effect of the Use or Nonuse of Long-Term Dialysis on the Subsequent Survival of Renal Transplants from Living Donors. *New England Journal of Medicine* 344:726–731
115. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AHB, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS, Breathing Not Properly Multinational Study Investigators (2003) B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 41:571–579
116. McCullough PA, Omland T, Maisel AS (2003) B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 4:72–80
117. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibeland A, ESC Scientific Document Group (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42:3599–3726
118. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Redfield MM, Burnett JC (2006) Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide. *Hypertension* 47:874–880
119. Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B (2004) Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 4:1662–1668
120. Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T (2000) Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress: effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation* 101:1002–1006

121. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnend-Dechent W, Chen NX (2005) Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney International* 67:2295–2304
122. Monfared A, Ghods AJ (2008) Improvement of maximum corrected QT and corrected QT dispersion in electrocardiography after kidney transplantation. *Iran J Kidney Dis* 2:95–98
123. Mueller C (2014) Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 35:552–556
124. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi Jr JL, Cardiology on behalf of the HFA of the ES of (2019) Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure* 21:715–731
125. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H (1991) Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 87:1402–1412
126. Natriuretic Peptides Studies Collaboration (2016) Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:840–849
127. Naylor M, Larson MG, Wang N, Santhanakrishnan R, Lee DS, Tsao CW, Cheng S, Benjamin EJ, Vasan RS, Levy D, Fox CS, Ho JE (2017) The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 19:615–623
128. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K (2011) Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 57:131–140
129. Odudu A, McIntyre C (2010) Influence of Dialysis Therapies in the Development of Cardiac Disease in Ckd. *Journal of Renal Care* 36:47–53
130. Oemrawsingh RM, Akkerhuis KM, de Mulder M, Umans VA, Ketselaer B, Schotborgh C, Ronner E, Lenderink T, Liem A, Haitsma D, van der Harst P, Asselbergs FW, Maas A, Oude Ophuis AJ, Ilmer B, Dijkgraaf R, de Winter RJ, Kie The SH, Wardeh AJ, Hermans W, Cramer E, van Schaik RH, Hoefer IE, Doevedans PA, Simoons ML, Boersma E, For the BIOMArCS Investigators (2019) High-Frequency Biomarker Measurements of Troponin, NT-proBNP, and C-Reactive Protein for Prediction of New Coronary Events After Acute Coronary Syndrome: BIOMArCS Study. *Circulation* 139:134–136
131. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F (2002) Advanced Coronary and Carotid Arteriopathy in Young Adults With Childhood-Onset Chronic Renal Failure. *Circulation* 106:100–105

132. Ojo AO (2006) Cardiovascular Complications After Renal Transplantation and Their Prevention. *Transplantation* 82:603–611
133. Pascual J, Zamora J, Pirsch JD (2008) A Systematic Review of Kidney Transplantation From Expanded Criteria Donors. *American Journal of Kidney Diseases* 52:553–586
134. Patel RK, Mark PB, Halliday C, Steedman T, Dargie HJ, Cobbe SM, Jardine AG (2011) Microvolt T-wave alternans in end-stage renal disease patients--associations with uremic cardiomyopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:519–527
135. Pilmore H (2006) Cardiac assessment for renal transplantation. *Am J Transplant* 6:659–665
136. Pocock SJ, Ferreira JP, Gregson J, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Gollop ND, Iwata T, Brueckmann M, Januzzi JL Jr, Voors AA, Zannad F, Packer M (2021) Novel biomarker-driven prognostic models to predict morbidity and mortality in chronic heart failure: the EMPEROR-Reduced trial. *European Heart Journal* 42:4455–4464
137. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–2200
138. Querfeld U, Mak RH, Pries AR (2020) Microvascular disease in chronic kidney disease: the base of the iceberg in cardiovascular comorbidity. *Clin Sci (Lond)* 134:1333–1356
139. Roberts MA, Srivastava PM, Macmillan N, Hare DL, Ratnaike S, Sikaris K, Ierino FL (2008) B-type Natriuretic Peptides Strongly Predict Mortality in Patients Who Are Treated with Long-Term Dialysis. *CJASN* 3:1057–1065
140. Roberts MA, Hare DL, Sikaris K, Ierino FL (2014) Temporal trajectory of B-type natriuretic peptide in patients with CKD stages 3 and 4, dialysis, and kidney transplant. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:1024–1032
141. Rockey DC, Bell PD, Hill JA (2015) Fibrosis--a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med* 372:1138–1149
142. Rodrigues-Diez R, González-Guerrero C, Ocaña-Salceda C, Rodrigues-Diez RR, Egido J, Ortiz A, Ruiz-Ortega M, Ramos AM (2016) Calcineurin inhibitors cyclosporine A and tacrolimus induce vascular inflammation and endothelial activation through TLR4 signaling. *Sci Rep* 6:27915
143. Rose GA (1962) The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ* 27:645–658
144. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzózka A (2020) Oxidative Stress in ESRD Patients on Dialysis and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)* 9:1079

145. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW (2003) Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation* 108:2154–2169
146. Satoh A, Doi S, Naito T, Nakashima A, Masaki T (2021) N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts both all-cause and cardiovascular disease mortality in Japanese hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 25:1142–1150
147. Satyan S, Light RP, Agarwal R (2007) Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 50:1009–1019
148. Schaub JA, Coca SG, Moledina DG, Gentry M, Testani JM, Parikh CR (2015) Amino-terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide for Diagnosis and Prognosis in Patients with Renal Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 3:977–989
149. Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, Dawson EA, Yoshiga CC, Nielsen HB, Gustafsson F, Hildebrandt PR, Secher NH (2005) Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *Journal of Applied Physiology* 99:1676–1680
150. Secemsky EA, Verrier RL, Cooke G, Ghossein C, Subacius H, Manuchehry A, Herzog CA, Passman R (2011) High prevalence of cardiac autonomic dysfunction and T-wave alternans in dialysis patients. *Heart Rhythm* 8:592–598
151. Sharif A, Chakkera H, de Vries APJ, Eller K, Guthoff M, Haller MC, Hornum M, Nordheim E, Kautzky-Willer A, Krebs M, Kukla A, Kurnikowski A, Schwaiger E, Montero N, Pascual J, Jenssen TG, Porrini E, Hecking M (2024) International consensus on post-transplantation diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 39:531–549
152. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Gregson H, Streather CP, Collinson PO, Brecker SJD (2005) Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 20:2207–2214
153. Shimojo K, Takagi K, Morita Y, Kanzaki Y, Nagai H, Watanabe N, Yoshioka N, Yamauchi R, Komeyama S, Sugiyama H, Imaoka T, Sakamoto G, Ohi T, Goto H, Tsuboi H, Morishima I (2022) Prevalence and prognosis of isolated posterior ST-segment elevation acute myocardial infarction using synthesized-V7-9 lead. *Cardiovasc Interv Ther* 37:343–353
154. Shirali AC, Bia MJ (2008) Management of Cardiovascular Disease in Renal Transplant Recipients. *CJASN* 3:491–504
155. Skampardonis S, Poulikakos D, Malik M, Green D, Kalra PA (2019) The potential of electrocardiography for cardiac risk prediction in chronic and end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 34:1089–1098

156. Skoglund PH, Höijer J, Ärnlöv J, Zethelius B, Svensson P (2015) Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Improves Discrimination for Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beyond Ambulatory Blood Pressure in Elderly Men. *Hypertension* 66:681–686; discussion 445
157. Ślubowska K, Sadowska A, Kwiatkowski A, Durlak M (2014) N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) Assessment in the First Year After Renal Transplantation and Its Relationship With Graft Function and Left Ventricular Hypertrophy. *Transplantation Proceedings* 46:2729–2732
158. Soliman EZ, Prineas RJ, Case LD, Zhang Z, Goff DC (2009) Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 40:1204–1211
159. Solovyeva E (2020) Sind NT-proBNP und echokardiographische Parameter additive oder redundante kardiovaskuläre Prognosemarker bei nierentransplantierten Patienten? Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
160. Stokkel M, Duchateau CS, Jukema W, de Fijter HW (2007) Noninvasive assessment of left ventricular function prior to and 6 months after renal transplantation. *Transplant Proc* 39:3159–3162
161. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB (2015) Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transplant International* 28:10–21
162. Surawicz B, Knilans TK, editors (2008) Chapter 1 - Normal Electrocardiogram: Origin and Description. W.B. Saunders, Philadelphia
163. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, Krieger DW, Graff C, Kronborg C, Olesen MS, Nielsen JB, Holst AG, Brandes A, Haugan KJ, Køber L (2021) Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 398:1507–1516
164. Talha S, Charloux A, Enache I, Piquard F, Geny B (2011) Mechanisms involved in increased plasma brain natriuretic peptide after heart transplantation. *Cardiovascular Research* 89:273–281
165. Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Catran DC, Cole EH, Kim SJ (2010) Delayed Graft Function and the Risk for Death with a Functioning Graft. *JASN* 21:153–161
166. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS, the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care (2012) How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care†. *European Heart Journal* 33:2252–2257
167. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J (2011) Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *American Journal of Transplantation* 11:2093–2109

168. Topitz D, Schwaiger E, Frommlet F, Werzowa J, Hecking M (2020) Cardiovascular events associate with diabetes status rather than with early basal insulin treatment for the prevention of post-transplantation diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation* 35:544–546
169. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Bakris GL, Abbott KC (2003) Heart failure as a cause for hospitalization in chronic dialysis patients<sup>1</sup> The opinions are solely those of the authors and do not represent an endorsement by the Department of Defense or the National Institutes of Health. *American Journal of Kidney Diseases* 41:1267–1277
170. Untersteller K, Girerd N, Duarte K, Rogacev KS, Seiler-Mussler S, Fliser D, Rossignol P, Heine GH (2016) NT-proBNP and Echocardiographic Parameters for Prediction of Cardiovascular Outcomes in Patients with CKD Stages G2–G4. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:1978–1988
171. Untersteller K (2017) Laborchemische und echokardiographische Prädiktoren von Herzinsuffizienz und atherosklerotischen Ereignissen bei chronisch nierenkranken Patienten. Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
172. van Kimmenade RRJ, Januzzi JL, Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, Crijns HJGM, van Dieijen-Visser MP, de Leeuw PW, Pinto YM (2009) Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 53:884–890
173. Vanholder R, Glorieux G, Lameire N, for the European Uremic Toxin Work Group (EUTox) (2003) Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 18:463–466
174. Vaz Pérez A, Doehner W, von Haehling S, Schmidt H, Zimmermann AV, Volk H-D, Anker SD, Rauchhaus M (2010) The relationship between tumor necrosis factor- $\alpha$ , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 141:39–43
175. Waks JW, Tereshchenko LG, Parekh RS (2016) Electrocardiographic Predictors of Mortality and Sudden Cardiac Death in Patients with End Stage Renal Disease on Hemodialysis. *J Electrocardiol* 49:848–854
176. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Hansalia R, Ramos E, Drachenberg C, Papadimitriou J, Brisco MA, Blahut S, Fink JC, Fisher ML, Bartlett ST, Weir MR (2005) Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *Journal of the American College of Cardiology* 45:1051–1060
177. Wang K, Zelnick LR, Anderson A, Cohen J, Dobre M, Deo R, Feldman H, Go A, Hsu J, Jaar B, Kansal M, Shlipak M, Soliman E, Rao P, Weir M, Bansal N, CRIC Study Investigators (2020) Cardiac Biomarkers and Risk of Mortality in CKD (the CRIC Study). *Kidney Int Rep* 5:2002–2012

178. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Baines L, Lord S, Craig JC, Webster AC (2011) Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD008691
179. Wang Y, Hemmeler MH, Bos WJW, Snoep JD, de Vries APJ, Dekker FW, Meuleman Y (2021) Mapping health-related quality of life after kidney transplantation by group comparisons: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 36:2327–2339
180. Werhahn SM, Becker C, Mende M, Haarmann H, Nolte K, Laufs U, Zeynalova S, Löffler M, Dagres N, Husser D, Dörr M, Gross S, Felix SB, Petersmann A, Herrmann-Lingen C, Binder L, Scherer M, Hasenfuß G, Pieske B, Edelmann F, Wachter R (2021) NT-proBNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials. *ESC Heart Fail* 9:100–109
181. Wettersten N, Horiuchi Y, Maisel A (2021) Advancements in biomarkers for cardiovascular disease: diagnosis, prognosis, and therapy. *Fac Rev* 10:34
182. Whitman IR, Feldman HI, Deo R (2012) CKD and Sudden Cardiac Death: Epidemiology, Mechanisms, and Therapeutic Approaches. *J Am Soc Nephrol* 23:1929–1939
183. Williams J, Gilchrist M, Strain D, Fraser D, Shore A (2020) The systemic microcirculation in dialysis populations. *Microcirculation* 27:e12613
184. Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S (2011) The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 22:349–357
185. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, Held PJ, Port FK (1999) Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med* 341:1725–1730
186. Wu AHB, Smith A, Wieczorek S, Mather JF, Duncan B, White CM, McGill C, Katten D, Heller G (2003) Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 92:628–631
187. Yeung SMH, van Londen M, Nakshbandi U, Said MY, Eisenga MF, Hepkema BG, Nolte IM, Berger SP, de Borst MH, Bakker SJL (2020) Pretransplant NT-proBNP, Dialysis Vintage, and Posttransplant Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 104:2158–2165
188. Yishak AA, Rubenstein K, Clark ED, Bhatia M, Vupputuri S (2022) Early Referral, Living Donation, and Preemptive Kidney Transplant. *Transplantation Proceedings*
189. Yoo SW, Kwon OJ, Kang CM (2009) Preemptive living-donor renal transplantation: outcome and clinical advantages. *Transplant Proc* 41:117–120
190. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, Farber-Eger E, Wells QS, Bachmann KN, Xu M, Harrell FE, Wang TJ (2018) B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 71:2079–2088

191. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallar E (2011) Electrocardiographic QT Interval and Mortality: A Meta-analysis. *Epidemiology* 22:660–670
192. Zhou J, Li Y-S, Chien S (2014) Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:2191–2198
193. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C (1999) Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55:648–658
194. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, Fliser D, Fouque D, Heine GH, Jager KJ, Kanbay M, Mallamaci F, Parati G, Rossignol P, Wiecek A, London G (2017) The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol* 13:344–358
195. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Goetze JP (2014) Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol* 11:403–412
196. (2007) United States Renal Data System: USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2007. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD
197. (2015) Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 385:117–171
198. (2020) Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse. Erstellt im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 5. August 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20\\_QSD-RL\\_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20_QSD-RL_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf)
199. (2020) United States Renal Data System. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2020. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. URL: <https://adr.usrds.org/2021>
200. (2021) Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2020. Deutsche Stiftung Organtransplantation, Frankfurt am Main. URL: <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202020.pdf>
201. (2021) Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation. Deutsches Ärzteblatt Online
202. (2021) United States Renal Data System. 2021 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2021. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. URL: <https://adr.usrds.org/2021/end-stage-renal-disease/7-transplantation>

203. (2024) Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2023. Deutsche Stiftung Organtransplantation, Frankfurt am Main. URL: <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202023.pdf>

## **7. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht der renalen Grunderkrankung bei Nierentransplantierten 2020 sowie Dialyse-Patienten 2019 (nach „Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse“ des G-BA) [198]. ....	12
Tabelle 2: Übersicht der renalen Grunderkrankung in den USA 2018 für dialysepflichtige Patienten, NTx-Wartelisten-Patienten und NTx-Empfänger (nach dem „USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States 2020“ sowie Hart et al.)[67,199].....	13
Tabelle 3: Untersuchungsmaterial und Laborparameter .....	21
Tabelle 4: Gruppierung nach CKD-Stadien .....	22
Tabelle 5: Zieltabelle EKG-Auswertung.....	23
Tabelle 6: Grenzwerte der Tertilen-Einteilung.....	26
Tabelle 7: Übersicht der Modelle für Cox-Regressionsanalyse mit enthaltenen Variablen.....	28
Tabelle 8: Baseline-Charakteristika der gesamten Kohorte sowie unterteilt nach NT-proBNP-Tertilen .....	30
Tabelle 9: Korrelation zwischen Log NT-proBNP und eGFR, Log PQ-, Log QRS- und Log QTc-Zeit.....	33
Tabelle 10: Cox-Regressionsanalyse für Auftreten von ASCVD und Tod .....	44
Tabelle 11: Cox-Regressionsanalyse für Auftreten von Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation und Tod jedweder Genese .....	47
Tabelle 12: AUC für ROC-Analyse beider Endpunkte .....	49
Tabelle 13: Kardiovaskuläre Risikofaktoren spezifisch für CKD und Nierentransplantation, nach Hernández et al. [70] .....	57
Tabelle 14: Ursachen für erhöhte Werte natriuretischer Peptide, nach der 2021 ESC-Leitlinie sowie modifiziert nach Werhahn et al. [62,117,128,180,195]. .....	60
Tabelle 15: Abkürzungsverzeichnis .....	91

## **8. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Korrelation von Log NT-proBNP und eGFR.....	34
Abbildung 2: Korrelation von Log NT-proBNP und Log PQ-Zeit.....	34
Abbildung 3: Korrelation von Log NT-proBNP und Log QTc-Zeit .....	35
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer entsprechend ihrem CKD-Stadium (Endpunkt: ASCVD/Tod).....	36
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach NT-proBNP-Tertile (Endpunkt: ASCVD/Tod) .....	37
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach PQ-Zeit-Tertile (Endpunkt: ASCVD/Tod) .....	37
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach QRS-Zeit-Tertile (Endpunkt: ASCVD/Tod) .....	38
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach QTc-Zeit-Tertile (Endpunkt: ASCVD/Tod) .....	38
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer entsprechend ihrem CKD-Stadium (Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz/Tod) .....	39
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach NT-proBNP-Tertile (Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz/Tod) .....	39
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach PQ-Zeit-Tertile (Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz/Tod) .....	40
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach QRS-Zeit-Tertile (Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz/Tod) .....	41
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Log-Rank-Test nach Stratifizierung der Teilnehmer nach QTc-Zeit-Tertile (Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz/Tod) .....	41
Abbildung 14: ROC-Analyse bezüglich ASCVD und Tod.....	50
Abbildung 15: ROC-Analyse bezüglich Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Tod.....	50

## 9. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 15: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Deutsch	Englisch
ALERT		<i>Assessment of Lescol in Renal Transplantation</i>
ASA		<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ASCVD	atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen	<i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>
AUC		<i>area under the curve</i>
AV-Block	Atrioventrikulärer Block	
BMI		<i>Body Mass Index</i>
BNP		<i>B-type natriuretic peptide</i>
CKD	chronische Nierenerkrankung	<i>chronic kidney disease</i>
CKD-MBD		<i>chronic kidney disease – mineral and bone disorder</i>
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRIC		<i>Chronic Renal Insufficiency Cohort</i>
CRP	C-reaktives Protein	
CVD	kardiovaskuläre Erkrankung	<i>cardiovascular disease</i>
DSO	Deutschen Stiftung Organtransplantation	
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate	<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>
ECD		<i>Extended Criteria Donor</i>
EDTA	Ethyldiamintetraacetat	
EKG/ECG	Elektrokardiographie	<i>Electrocardiography</i>
ESC		<i>European Society of Cardiology</i>
ESKD		<i>end-stage kidney disease</i>
Exp (B)		<i>exponentiation of the B coefficient</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase	
HDL		<i>high density lipoprotein</i>
HFpEF		<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>

HFrEF		<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
HR		<i>Hazard Ratio</i>
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator	
IQR	Interquartilsabstand	<i>interquartile range</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit	
KI	Konfidenzintervall	
KTR		<i>kidney transplant recipient</i>
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock	
LPHB	Linksposteriorer Hemiblock	
LDH	Laktatdehydrogenase	
LDL		<i>low density lipoprotein</i>
LSB	Linkschenkelblock	
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	
LV-Hypertrophie	Linksventrikuläre Hypertrophie	
MA	Mycophenolsäure (Myfortic)	
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin	<i>mean corpuscular hemoglobin</i>
MDRD		<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MMF	Mycophenolat-Mofetil	
NT-proBNP		<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>
NTx	Nierentransplantation	
PTDM	Post-Transplant Diabetes Mellitus	
ROC		<i>Receiver-Operating-Characteristic</i>
RSB	Rechtsschenkelblock	
SCD		<i>Standard Criteria Donor</i>
USRDS		<i>United States Renal Data System</i>
VES	Ventrikuläre Extrasystolen	

## 10. Anhang

### 10.1 Fragebogen Studieneinschluss

Quelle: WHO-Fragebogen [143]

Proband \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_  
Geschlecht \_\_\_\_\_ Untersuchungsdatum \_\_\_\_\_

1. Hatten Sie jemals Schmerzen oder Beschwerden in Ihrem Brustkorb?

- Ja
- Nein (*falls Nein, bitte Fragen 2-9 überspringen, weiter mit 10*)

2. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Bergangehen oder raschen Gehen?

- Ja
- Nein (*falls Nein, weiter mit 9*)
- Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

3. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

- Ja
- Nein

4. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

- Ich halte an oder laufe langsamer
- Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 9*)

*Bei Benutzung von Nitrospray: „Ich halte an oder laufe langsamer“ ankreuzen.*

5. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder diesen Beschwerden?

- Es kommt zu einer Erleichterung
- Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 9*)

6. Wie rasch?

- Innerhalb von 10 Minuten.
- Nicht innerhalb von 10 Minuten (*weiter mit Frage 9*)

7. Zeigen Sie mir bitte, wo diese Schmerzen oder die Beschwerden lokalisiert sind (*alle Angaben notieren*)

- Sternum (oberes oder mittleres Drittel)
- Sternum (unteres Drittel)
- Linksseitige vordere Brustwand
- Linker Arm

8. Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonstwo?

- Ja (Notieren wo \_\_\_\_\_)
- Nein

9. Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über der Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?

- Ja
- Nein

10. Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Beinen?

- Ja
- Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)

11. Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?

- Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
- Nein

12. Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?

- Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.
- Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein. (*weiter mit Frage 19*)

13. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Bergangehen oder raschen Gehen?

- Ja
- Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)
- Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

14. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

- Ja
- Nein

15. Ist der Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?

- Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)

Nein

16. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

Ich halte an oder laufe langsamer.

Ich laufe weiter. (*weiter mit Frage 19*)

17. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder diesen Beschwerden?

Es kommt zu einer Erleichterung.

Es kommt zu keiner Erleichterung. (*weiter mit Frage 19*)

18. Wie rasch?

Innerhalb von 10 Minuten.

Nicht innerhalb von 10 Minuten.

19. Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt, eine Bypass-OP oder eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen?

Ja Details \_\_\_\_\_

Nein

20. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die länger als 24 Stunden angehalten haben?

Ja Details \_\_\_\_\_

Nein

21. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?

Ja Details \_\_\_\_\_

Nein

22. Sind Ihre Halsschlagadern operiert oder mittels Katheter aufgedehnt worden?

Ja Details \_\_\_\_\_

Nein

23. Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder aufgedehnt worden (dies umfasst keine Krampfadern-OP)?

Ja Details \_\_\_\_\_

Nein

24. Ist bei Ihnen eine bösartige Tumorerkrankung oder eine chronische Entzündungskrankheit, etwa

eine chronische Darmentzündung oder eine chronische Leberentzündung bekannt?

- Ja Details \_\_\_\_\_
- Nein

25. Hatten Sie in den letzten fünf Tagen einen akuten Infekt?

- Ja, ohne Fieber > 38,5°C Details \_\_\_\_\_
- Ja, mit Fieber > 38,5°C Details \_\_\_\_\_
- Nein

26. Haben Sie jemals geraucht?

- Ja
- Nein (*weiter mit Frage 31*)

27. Rauchen Sie aktuell?

- Ja (*weiter mit Frage 29*)
- Nein

28. Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht? \_\_\_\_\_

29. Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht? \_\_\_\_\_

30. Wie viele Päckchen haben Sie durchschnittlich am Tag über all diese Jahre geraucht? \_\_\_\_\_

31. Haben Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

- Ja
- Nein

32. Hat eines oder mehrere Ihrer Geschwister einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

- Ja
- Nein

33. Ist bei Ihnen Diabetes mellitus bekannt?

- Ja
- Nein (*weiter mit Frage 35*)

34. Wie ist der Diabetes mellitus behandelt?

- Insulin
- Blutzuckersenkende Tabletten
- Diät

35. An wie vielen Tagen der Woche betätigen Sie sich mind. 30 min sportlich in einem Ausmaß, dass Sie ins Schwitzen kommen? (*falls „0“, weiter mit Frage 37*) \_\_\_\_\_

36. Welche Sportarten betrieben Sie hierbei mindestens einmal pro Woche? \_\_\_\_\_

37a. Wie viele Stunden täglich schauen Sie unter der Woche (werktags, Mo-Fr) fern?  
\_\_\_\_\_

37b. Wie viele Stunden täglich schauen Sie am Wochenende (Sa-So) fern?  
\_\_\_\_\_

38a. Waren Sie zum Zeitpunkt der Blutentnahme über mindestens acht Stunden nüchtern (nüchtern schließt Nahrung und Kaffee aus)?

- Ja
- Nein

38b. Waren Sie zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung über mindestens acht Stunden nüchtern?

- Ja
- Nein

39. Seit wann ist bei Ihnen eine Nierenerkrankung bekannt? \_\_\_\_\_

40. Wenn Sie das letzte Jahr betrachten, wie viele Gläser Alkohol haben Sie durchschnittlich pro Woche, also von Montag bis Sonntag, getrunken? Wir betrachten 0,35 l Bier, 0,120 l (ein „Achtel“) Wein oder 45 ml Spirituosen als ein Glas Alkohol.

- Gesamt \_\_\_\_\_ Gläser
- Bier \_\_\_\_\_ Gläser
- Rotwein \_\_\_\_\_ Gläser
- Weißwein \_\_\_\_\_ Gläser
- Spirituosen \_\_\_\_\_ Gläser

41. Welche Medikamente nehmen Sie ein? \_\_\_\_\_

42. Dürfen wir in einem, drei und fünf Jahren mit Ihnen, Ihren Angehörigen und / oder Ihrem Hausarzt telefonisch Kontakt aufnehmen, um uns nach Ihrem Gesundheitszustand zu erkundigen?

Mit Patient: Ja \_\_\_\_ / Nein \_\_\_\_

Telefonnummer \_\_\_\_\_

Mit Angehörigen: Ja \_\_\_\_ / Nein \_\_\_\_

Telefonnummer \_\_\_\_\_

Mit Hausarzt: Ja \_\_\_\_ / Nein \_\_\_\_

Telefonnummer \_\_\_\_\_

#### 10.2 Fragebogen Follow-Up 2014/2015

Proband \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_

Datum Follow-Up \_\_\_\_\_

1. Hatten Sie jemals Schmerzen oder Beschwerden in Ihrem Brustkorb?

- Ja
- Nein (*falls Nein, bitte Fragen 2-9 überspringen, weiter mit 10*)

2. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Bergangehen oder raschen Gehen?

- Ja
- Nein (*falls Nein, weiter mit 9*)
- Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

3. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

- Ja
- Nein

4. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

- Ich halte an oder laufe langsamer
- Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 9*)

*Bei Benutzung von Nitrospray: „Ich halte an oder laufe langsamer“ ankreuzen.*

5. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder diesen Beschwerden?

- Es kommt zu einer Erleichterung
- Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 9*)

6. Wie rasch?

- Innerhalb von 10 Minuten.
- Nicht innerhalb von 10 Minuten (*weiter mit Frage 9*)

7. Zeigen Sie mir bitte, wo diese Schmerzen oder die Beschwerden lokalisiert sind (*alle Angaben notieren*)

- Sternum (oberes oder mittleres Dritt)
- Sternum (unteres Dritt)
- Linksseitige vordere Brustwand
- Linker Arm

8. Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonstwo?

- Ja (Notieren wo \_\_\_\_\_)
- Nein

9. Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über der Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?

- Ja
- Nein

10. Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Beinen?

- Ja
- Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)

11. Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?

- Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
- Nein

12. Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?

- Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.
- Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein. (*weiter mit Frage 19*)

13. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Berggehen oder raschen Gehen?

- Ja
- Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)
- Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

14. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

- Ja
- Nein

15. Ist der Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?

- Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
- Nein

16. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

- Ich halte an oder laufe langsamer.
- Ich laufe weiter. (*weiter mit Frage 19*)

17. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder diesen Beschwerden?

- Es kommt zu einer Erleichterung.
- Es kommt zu keiner Erleichterung. (*weiter mit Frage 19*)

18. Wie rasch?

- Innerhalb von 10 Minuten.
- Nicht innerhalb von 10 Minuten.

19. Hatten Sie in den letzten 2 Jahren einen Herzinfarkt, eine Bypass-OP oder eine Aufdehnung von Herzkrankengefäßen?

- Ja Details \_\_\_\_\_
- Nein

20. Hatten Sie in den letzten 2 Jahren einen Schlaganfall mit Beschwerden, die länger als 24 Stunden angehalten haben?

- Ja Details \_\_\_\_\_
- Nein

21. Hatten Sie in den letzten 2 Jahren einen Schlaganfall mit Beschwerden, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?

- Ja Details \_\_\_\_\_

Nein

22. Sind Ihre Halsschlagadern in den letzten 2 Jahren operiert oder mittels Katheter aufgedehnt worden?

Ja Details \_\_\_\_\_

Nein

23. Sind in den letzten 2 Jahren Ihre Becken- oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder aufgedehnt worden (dies umfasst keine Krampfadern-OP)?

Ja Details \_\_\_\_\_

Nein

24a. Sind Sie in den letzten beiden Jahren wegen sonstiger Herzerkrankungen stationär aufgenommen worden?

Ja Details \_\_\_\_\_

Nein

24b. Ist bei Ihnen in den letzten zwei Jahren eine bösartige Tumorerkrankung oder eine chronische Entzündungserkrankung, etwa eine chronische Darmentzündung oder eine chronische Leberentzündung bekannt?

Ja Details \_\_\_\_\_

Nein

24c. Sind Sie in den letzten beiden Jahren wegen Infektionen stationär aufgenommen worden?

Ja Details \_\_\_\_\_

Nein

25. Hatten Sie in den letzten fünf Tagen einen akuten Infekt?

Ja, ohne Fieber > 38,5°C Details \_\_\_\_\_

Ja, mit Fieber > 38,5°C Details \_\_\_\_\_

Nein

26. Haben Sie jemals geraucht?

Ja

Nein (*weiter mit Frage 31*)

27. Rauchen Sie aktuell?

Ja (*weiter mit Frage 29*)

Nein

28. Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht? \_\_\_\_\_

29. Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht? \_\_\_\_\_

30. Wie viele Päckchen haben Sie durchschnittlich am Tag über all diese Jahre geraucht?

\_\_\_\_\_

31. und 32. entfallen

33. Ist bei Ihnen Diabetes mellitus bekannt?

Ja

Nein (*weiter mit Frage 35*)

34. Wie ist der Diabetes mellitus behandelt?

Insulin

Blutzuckersenkende Tabletten

Diät

35. bis 37b. entfallen

38a. Waren Sie zum Zeitpunkt der Blutentnahme über mindestens acht Stunden nüchtern (nüchtern schließt Nahrung und Kaffee aus)?

Ja

Nein

38b. bis 40. entfallen

41. Wurden seit der letzten ambulanten Vorstellung Ihre Medikamente verändert? \_\_\_\_\_

41a. Haben Sie Ihr Cortisonpräparat heute bereits eingenommen?

Ja

Nein, heute noch nicht

Nein, gestern das letzte Mal genommen

Nein, vor zwei Tagen das letzte Mal genommen

Nein, ich nehme kein Cortison.

41b. Haben Sie CellCept / Myfortic heute bereits eingenommen?

Ja

Nein, heute noch nicht

Nein, ich nehme kein CellCept / Myfortic.

41c. Haben Sie Rapamune heute bereits eingenommen?

Ja

Nein, heute noch nicht

Nein, ich nehme kein Rapamune.

42. Dürfen wir in einem, drei und fünf Jahren mit Ihnen, Ihren Angehörigen und / oder Ihrem Hausarzt telefonisch Kontakt aufnehmen, um uns nach Ihrem Gesundheitszustand zu erkundigen?

Mit Patient: Ja \_\_\_\_ / Nein \_\_\_\_

Telefonnummer \_\_\_\_\_

Mit Angehörigen: Ja \_\_\_\_ / Nein \_\_\_\_

Telefonnummer \_\_\_\_\_

Mit Hausarzt: Ja \_\_\_\_ / Nein \_\_\_\_

Telefonnummer \_\_\_\_\_

### 10.3 Fragebogen Follow-Up 2018/2019

Proband \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_

Datum Follow-Up \_\_\_\_\_

1. Hatten Sie seit 2012 einen Herzinfarkt, eine Bypass-Operation oder eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels Herzkatheter?

Ja, am \_\_\_\_\_

Nein

Falls Ja: In welchem Krankenhaus erfolgte die stationäre Behandlung?

2) Wurden Sie seit 2012 aufgrund einer anderen Herzerkrankung, z.B. Herzschwäche mit

Wassereinlagerungen in Lungen oder Beinen, stationär aufgenommen?

3) Hatten Sie seit 2012 einen Schlaganfall mit Beschwerden, die länger als 24 Stunden angehalten haben?

4) Hatten Sie seit 2012 einen Schlaganfall mit Beschwerden, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?

5) Sind Ihr Halsschlagadern seit 2012 operiert oder mittels Katheter aufgedehnt worden?

6) Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern seit 2012 mittels Bypass operiert oder aufgedehnt worden (dies umfasst keine Krampfadern-OP)

Zusatz 1) Sind Sie seit 2012 dialysepflichtig geworden (Übergang zu einem Nierenersatzverfahren)?

Zusatz 2) Wann und wo wurden seit 2012 die Nierenwerte (insb. Kreatinin) bestimmt?

Zusatz 3) War sonst generell mit der Niere alles in Ordnung?

Darf ich Sie Anfang 2019 nochmals kontaktieren?

## 11. Danksagungen

Ich möchte allen Personen, die am Gelingen dieser Doktorarbeit mitgewirkt haben, meinen großen Dank aussprechen. An erster Stelle danke ich von Herzen meiner engagierten Doktormutter Frau PD Dr. Insa Emrich, die in der Betreuung dieser Arbeit von Anfang bis Ende Großartiges geleistet hat und mich stets mit viel Zeit, Rat und Tat unterstützt hat. Besonderer Dank gilt Prof. Dr. Gunnar Heine für die anhaltende Motivation durch seine ansteckende Begeisterung für die Nephrologie und den regen Austausch zu den vielfältigsten Themen. Beiden danke ich für die Überlassung dieses interessanten Themas und die erstklassige Betreuung zu jedem Zeitpunkt in diesem Projekt.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Danilo Fliser und Herrn Prof. Dr. Michael Böhm für die Möglichkeit der Promotion in der Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten - und der Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin. Großer Dank gilt auch allen anderen Beteiligten, die an der umfassenden Datenerhebung, Dokumentation und vorangegangenen Auswertungen der HOMe ALONE Studie mitgewirkt haben, namentlich Herrn Fabio Lizzi für seine Zuverlässigkeit und große Hilfsbereitschaft. Hier verdienen auch großen Dank meine famosen Kolleginnen Frau Anja Scheuer und Frau Dr. Elena Solovyeva, die jederzeit ihre wertvollen Erfahrungen und Expertise geteilt haben.

Immenser Dank gilt allen meinen Familienmitgliedern, die mich auf dem Weg zum Gelingen von Studium, Approbation und dieser Dissertation unterstützt haben, insbesondere meiner Mutter Rita. Ihr verdanke ich all die Fähigkeiten und Möglichkeiten, um diese Herausforderungen zu meistern. Danken will ich auch meinen verstorbenen Großeltern Waltraut und Dr. Hans Altmeyer, die stets liebevoll mein Fortkommen gefördert haben, meinem Bruder Colin und meiner wundervollen Schwiegerfamilie. Meinem Mann Nicolas danke ich von Herzen für seine unerschütterliche Unterstützung, Geduld und Liebe auf unserem gemeinsamen Weg. Gewidmet ist diese Arbeit unseren Kindern Constantin und Charlotte.

## 12. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

