

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt
und dem Nephrologischen Zentrum Emsland
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage

**Einfluß einer Therapie mit Ca²⁺-Antagonisten auf die
Proteinurie nierentransplantierter Patienten**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des *doctor medicinae dentium*
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

Graalman, Uta Susanne
aus Herne

2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: PD Dr. D. Lang

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Hohage

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt
und dem Nephrologischen Zentrum Emsland
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage
Referent: PD Dr. D. Lang
Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Hohage

Zusammenfassung

Einfluß einer Therapie mit Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie nierentransplantierte Patienten

Uta Graalman

Die vorliegende Untersuchung prüfte in einer fünf Jahre dauernden retrospektiven monozentrischen Studie mit 357 Patienten am Universitätsklinikum Münster (Westfalen) den Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Überlebensdauer eines Nierentransplantates. Der Einsatz von Ca^{2+} -Antagonisten wurde bislang als nicht unproblematisch angesehen, da aus theoretischen Überlegungen heraus ein erhöhter Perfusionsdruck und somit ein gesteigertes Risiko einer Proteinurie und konsekutiven Nierenfunktionsverschlechterung angenommen wurde. Weitere Bedenken bestanden in möglichen Arzneimittelinteraktionen zwischen Immunsuppressiva und Ca^{2+} -Antagonisten.

Hierzu wurden zwei Gruppen gebildet, wobei eine der beiden Gruppen, in welcher die Patienten direkt nach der Transplantation eine arterielle Hypertonie entwickelten, mit Ca^{2+} -Antagonisten behandelt wurde. Unter Berücksichtigung verschiedener Parameter wurden zahlreiche Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt, um zu zeigen, welche Wirkweise die Ca^{2+} -Antagonisten im einzelnen auf das Transplantat ausüben. Kernpunkt dieser Untersuchung war die Frage, ob Ca^{2+} -Antagonisten durch ihre blutdrucksenkenden Eigenschaften die Transplantatüberlebensdauer verbessern können.

Über den gesamten Untersuchungszeitraum war die Proteinurie in der Ca^{2+} -Antagonisten Gruppe deutlich höher. Auch konnte die Therapie mit Ca^{2+} -Antagonisten den Blutdruck nicht ganz auf das Niveau der Kontrollgruppe senken. Bezüglich der Nierenfunktion konnte zwischen den beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Die vorliegende Untersuchung zeigt somit, dass Ca^{2+} -Antagonisten in der Therapie einer arteriellen Hypertonie auch bei Nierentransplantierten sicher eingesetzt werden können.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2007

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Theoretische Grundlagen	1
2.1. Proteinurie	1
2.2. Nierenersatzverfahren	2
2.2.1. Dialyse	3
2.2.2. Transplantation: Voraussetzungen, Kontraindikation und Problematik	3
2.2.3. Prognose und Lebensdauer von Transplantaten	7
2.2.4. Komplikationen nach Transplantation	8
2.2.5. Medikamentöse Begleittherapie/Immunsuppression	10
2.2.5.1. Tripletherapie	10
2.2.5.2. Calcineurin-Inhibitoren	11
2.2.5.3. Glukokortikoide	11
2.2.5.4. Weitere Substanzen	11
2.2.6. Nebenwirkungen und Problematik	12
2.3. Ca ²⁺ -Antagonisten	13
2.4. Ziel der Arbeit	14
3. Material und Methoden	16
3.1. Datenmanagement und Statistik	16
3.1.1. Datenmanagement	16
3.1.2. Fragestellung und Patienten	16
3.1.3. Medikation	19
3.1.4. Messverfahren	20
3.1.5. Standard 24h-Sammelurinuntersuchungen	20

3.1.6. Bestimmung von Kreatinin und Proteinausscheidung	20
3.1.7. Messung Plasmaspiegel Cyclosporin A	21
3.1.8. Messung des arteriellen Blutdrucks	22
3.1.9. Bestimmung der GFR	23
3.2. Statistische Verfahren und Datenerfassung	23
3.2.1. Statistik	23
3.2.2. Datenerfassung	23
4. Ergebnisse	25
4.1. Allgemeiner Teil	25
4.1.1. Proteinurie und Patientengruppenbildung	25
4.1.1.1. Proteinurie im Zeitverlauf	26
4.1.1.2. Proteinurie - Geschlechtsverteilung	28
4.1.1.2.1. Männer	30
4.1.1.2.2. Frauen	31
4.1.1.2.3. Männer vs. Frauen	32
4.1.2. Dialysedauer	35
4.1.3. Ischämiezeit	36
4.1.4. Altersabhängigkeiten	37
4.1.4.1. Empfängeralter	37
4.1.4.2. Spenderalter	38
4.1.5. Blutdruck	39
4.1.6. Immunsuppressiva (Cyclosporin A)	42
4.2. Blutwerte	43
4.2.1. Harnsäure	43
4.2.2. Harnstoff	44
4.2.3. Kreatinin	45
4.2.4. K ⁺	46
4.2.5. PO ₄ ³⁻	47
4.3. Urinwerte	48

4.3.1. Erythrozyturie	48
4.3.2. Leukozyturie	49
4.3.3. Glukose	50
4.3.4. Kreatinin	51
4.3.5. GFR	52
5. Diskussion	53
6. Literatur	59
7. Zusammenfassung	73
Danksagung	I
Lebenslauf	II

1. Einleitung

Die Ursachen für eine chronische Transplantatabstoßung sind noch immer unzureichend erforscht. Vermutet werden noch nicht bekannte Autoimmunreaktionen gegen das Implantat sowie allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, erhöhtes Cholesterin oder Rauchen.

Es gibt keine gesicherte Therapiemöglichkeit, und für den Patienten bedeutet das die Rückkehr zur Dialyse oder eine Zweittransplantation. Prävention und Therapie einer chronischen Transplantatnephropathie sichern die Überlebensrate eines Nierentransplantates erheblich und sind somit wichtige Eckpfeiler in der Transplantatmedizin.

Anzeichen für eine eingeschränkte Funktion des Nierentransplantats stellt die Proteinurie dar, die zusammen mit einer sich nach der Nierentransplantation entwickelten arteriellen Hypertonie die Gefahr eines Verlustes des Transplantats darstellen (Opelz et al. 1998). Ein engmaschiges Blutdruckmanagement und eine Behandlung der Proteinurie ist somit für den nierentransplantierten Patienten obligat (Fernandez-Vega et al. 2001).

Neben ACE-Hemmern gelten vor allem Ca^{2+} -Antagonisten als mögliche Kandidaten zur Einstellung der Blutdruckproblematik und zur Verbesserung der Chancen für ein Langzeitüberleben des Transplantats. In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob Ca^{2+} -Antagonisten in der Therapie der arteriellen Hypertonie Nierentransplantierte sicher eingesetzt werden können und ob diese Medikation mögliche positive Effekte auf das Transplantatüberleben oder die Nierenfunktion hat.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Proteinurie

Unter Proteinurie versteht man die Ausscheidung von Eiweiß im Urin unter pathologischen Bedingungen. Üblicherweise gelangen im Urin max. 10-50 mg niedermolekularer Proteine pro Tag zur Ausscheidung. Ist jedoch der glomeruläre Filter geschädigt, spricht man von einer glomerulären Proteinurie, die mit Abstand die häufigste Form darstellt. Besonders bedrohlich ist hierbei die nicht selektive

Proteinurie, bei der höhermolekulare Proteine ungehindert den Filter passieren und sich die Proteinverteilung im Urin der des Blutplasmas anpasst. Solch eine erhöhte Permeabilität des glomerulären Filters ist typisch für die Glomerulonephritis, kann aber auch bei *Diabetes mellitus*, Intoxikation, kardial bedingten Einflüssen oder Nierenvenenthrombosen auftreten. Weit seltener ist die tubuläre Proteinurie, bei der die spezifische Aufnahme kleinmolekularer Proteine im Tubulussystem gestört ist, wie dies z.B. bei der interstitiellen Nephritis der Fall ist.

Die Proteinurie ist ein starker Anzeiger für einen ernstzunehmenden Nierenschaden, welcher bei der akuten Glomerulonephritis (nephritisches Syndrom) den Verlust der selektiven Permeabilität der glomerulären Filtermembran, eine Einschränkung der Filtrationsrate und die Zunahme der proximalen und distalen Na⁺-Resorption bedeutet. In 75% der chronischen Glomerulonephritis kommt es zum nephrotischen Syndrom mit den zuvor genannten Symptomen und zusätzlich der Bildung generalisierter Ödeme in Folge intensivierter Na⁺-Retention, Lipidurie, erhöhtes Arterioskleroserisiko und Thromboseneigung. Die Gefahr der chronischen Glomerulonephritis besteht in einer langsam fortschreitenden, irreversiblen Einschränkung der Nierenfunktion durch permanente Nephronschädigung bis hin zur chronischen Niereninsuffizienz. Die Folge sind Nierenersatztherapien wie Hämodialyse und Transplantation (Brenner 1983, Couser 1994, Nangaku 2004).

2.2. Nierenersatzverfahren

Seit den frühen 60er Jahren hat sich die Nierentransplantation in Deutschland und Europa als eine wichtige Therapiemaßnahme bei irreversibler Niereninsuffizienz stetig weiterentwickelt.

Die Nierentransplantation stellt zur Dialyse (Nierenersatztherapie) eine gute Alternative dar und sollte bei jedem Dialysepatienten kritisch geprüft werden, denn nur nach einer erfolgreichen Transplantation wird sich die Nierenfunktion des transplantierten Patienten normalisieren.

2.2.1. Dialyse

Die Dialyse ist ein Blutreinigungsverfahren und wird bei Nierenversagen notwendig. Ziel der Behandlung ist die Elimination von harnpflichtigen Substanzen und Wasser aus dem Körper. Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz sollen damit vermieden werden. Ein vollständiges Nierenversagen (Urämie) besteht dann, wenn mehr als 90% der Nephrone ausgefallen sind.

Als Mittel der Wahl steht die Hämodialyse (Blutwäsche) zur Verfügung, aber auch die Peritonealdialyse (Bauchfelldialyse) wird durchaus angewandt.

Die grundsätzliche Problematik der Dialysebehandlung ist die eingeschränkte Überlebensdauer: Die 10-Jahresüberlebensrate bei Heimdialyse liegt bei ca. 55%, wobei die Prognose mit steigendem Lebensalter abnimmt.

2.2.2. Transplantation: Voraussetzungen, Kontraindikation und Problematik

Eine Nierentransplantation ist für Patienten mit terminal insuffizienten Nieren auch heute noch die einzige Möglichkeit, ein von der Dialyse unabhängiges Leben zu führen. Dazu wird dem erkrankten Patienten eine geeignete Spenderniere operativ eingesetzt, die üblicherweise aus einer Leichenspende stammt, nachdem dort der Gesamthirntod festgestellt wurde. Unter Berücksichtigung von Histokompatibilität und Priorität wird über das Eurotransplant-Zentrum in Leiden/Niederlande in Zusammenarbeit mit regionalen Transplantationszentren der geeignetste Empfänger ermittelt.

In einigen Fällen kommt es zur Lebendspende. Hier spendet ein naher Angehöriger oder eine nahestehende Person des Patienten eine Niere seiner selbst, wenn Blutgruppe und Begleitfaktoren des Spenders und des Empfängers kompatibel erscheinen.

Die dem Empfänger eingesetzte funktionstüchtige neue Niere soll nun alle Aufgaben übernehmen, die vorher die eigene Niere inne hatte. Problematisch ist die unmittelbar nach der Transplantation auftretende Rejektion, denn das Immunsystem reagiert auf das körperfremde Gewebe. Deshalb wird einhergehend mit der Operation direkt eine immunsuppressive Therapie eingeleitet, welche die Abwehrreaktion des Körpers gegen das neue Organ unterdrücken soll. Somit ist ein

optimaler Schutz für die neue Niere gegeben. Für den Erhalt des Fremdorgans ist eine lebenslange Immunsuppression obligat.

Um eine permanente medikamentöse Rejektionstherapie wirkungsvoll zu gestalten, werden üblicherweise drei unterschiedlich wirkenden Medikamente eingesetzt. Man spricht von einer Tripletherapie, bestehend aus Kortikosteroiden (Prednisolon), Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A oder Tacrolimus) und Antimetaboliten (Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil) oder mTOR-Inhibitoren (Fischereder und Kretzler 2004).

Trotz intensiver Betreuung vor, während und nach der Transplantation kommt es häufig zu Komplikationen am Transplantat beginnend mit nachlassender Nierenfunktion bis hin zur Abstoßungsreaktion. Oft wird der Transplantatträger erneut dialysepflichtig oder eine Zweittransplantation ist notwendig. Der fortschreitende Verlust der Nierenfunktion stellt sich meist nach dem ersten Jahr der Transplantation ein und ist die zweithäufigste Ursache für einen Transplantatverlust (Ojo et al. 2000 A).

Auch gefährden *Diabetes mellitus* oder eine vorbestehende Nierenerkrankung im Transplantat wie beispielsweise Glomerulonephritis den Erhalt und die Funktion eines Nierentransplantates erheblich.

Besonders die immunsuppressive Therapie beeinflusst durch medikamentöse Nebenwirkungen und begleitsymptomatische Erkrankungen die Lebensdauer des Transplantates und stellt über die kardiovaskulären Nebenwirkungen die häufigste Ursache für einen Tod des Empfängers mit funktionierendem Transplantat dar (Ojo et al. 2000 B).

Die immunsuppressive Therapie bei nierentransplantierten Patienten ist trotz aller Nebenwirkungen zwingend notwendig, um eine Rejektion möglichst gering zu halten, allerdings induziert sie häufig ein Hypertonie. Diese wiederum muß optimal therapiert werden, weil Bluthockdruck die Transplantatfunktion erheblich verschlechtert. Der Zielwert von 120/80 mmHg sollte angestrebt werden, und Ca^{2+} -Antagonisten wären ein Mittel, um diesen Wert zu optimieren.

Als Grundlage für die Richtlinien dienen die Transplantationsgesetze der einzelnen Länder der EG, und die immunologische Übereinstimmung zwischen Donor und Empfänger ist obligat.

Zu den Kontraindikationen der Spenderniere zählen sicherlich eine manifestierte Hypertonie, chronische Infektionskrankheiten, Malignome, fortgeschrittene

Arteriosklerose, zu hohe Cholesterinwerte, Adipositas, floride Ulkuskrankheiten und zytotoxische Antikörper im Empfängerserum gegen die Spenderlymphozyten (Herold et al. 2005). Das biologische Alter des Empfängers bzw. Spenders sollte nicht über 55-60 Jahre liegen, jedoch werden wegen des akuten Organmangels inzwischen auch Organe von 75-jährigen transplantiert.

Problematisch sind einige Faktoren, welche die langfristige Funktionsdauer der transplantierten Niere limitieren (Pichlmayr et al. 1981):

- Grad der immunologischen Übereinstimmung von Spender und Empfänger
- Form, Schweregrad, Häufigkeit und Behandelbarkeit von Abstoßungsreaktionen
- Art der Grunderkrankung
- Folgeschäden von Grund- oder Zweiterkrankungen
- Schädigungen des Transplantats durch Vorerkrankungen beim Organspender
- Nebenwirkungen der medikamentösen Begleittherapie.

Häufig ist aufgrund vorbestehender irreversibler, insbesondere kardiovaskulärer Schäden der Tod die Folge nach der Transplantation, bedingt durch die jahrelange Nierenerkrankung des Empfängers (Karrer 1991, Opelz 1992).

Ein sehr großes Problem in der Transplantatmedizin ist ein erheblichen Mangel an Spenderorganen. Laut einer Studie der DSO aus dem Jahre 2005 übersteigt die Zahl der Patientinnen und Patienten, die in Deutschland auf eine neue Niere warten, weit die tatsächlichen Nierentransplantationen. Die Differenz zwischen beiden Werten ist in den 90er Jahren stetig gestiegen, hat sich aber in den letzten fünf Jahren auf ein einheitliches Niveau eingestellt (Abb. 1).

Im Vergleich mit anderen Eurotransplant-Ländern in Europa lag die Zahl der Nierentransplantationen in Deutschland unter den Vergleichsländern. Dies zeigt die unterschiedliche Anzahl der postmortalen Organspender der einzelnen Länder (Abb. 2).

Das Transplantationszentrum in Münster, in dem auch die Studie als Grundlage der hier vorliegenden Arbeit erstellt wurde, zählt zu den größten in Deutschland.

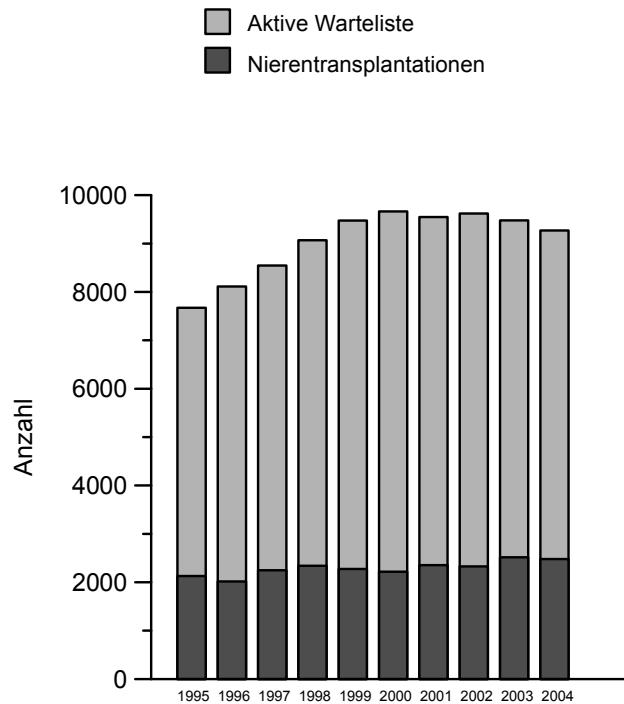


Abbildung 1: Vergleich der aktiven Warteliste und den Nierentransplantationen in Deutschland in den Jahren 1995 bis 2004. Deutlich ist sichtbar, daß die Zahl der Patienten und Patientinnen, die auf eine Niere warten, bei weitem die Zahl der jährlich durchgeführten Transplantationen übersteigt (verändert nach einer Studie der DSO von 2005).

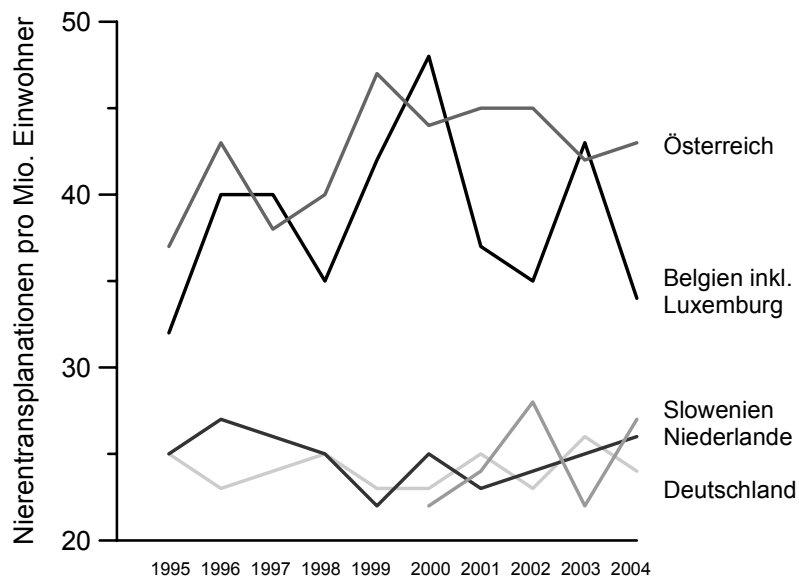


Abbildung 2: Anzahl von Nierentransplantationen in den Eurotransplant-Ländern von 1995 bis 2004. Im Jahr der Berichterstellung lag die Zahl der Nierentransplantationen bezogen auf die Einwohnerzahl in Deutschland niedriger als in den übrigen Eurotransplant-Ländern. Während die Unterschiede zu den Ländern Slowenien und Niederlande nur gering waren, lag die Anzahl der Nierentransplantationen bezogen auf die Bevölkerungszahl in Belgien und Österreich deutlich höher. Die Verhältnisse spiegeln die unterschiedlichen Zahlen der postmortalen Organspender (d.h. ohne Lebendspende) pro Million Einwohner in den betrachteten Ländern wider (verändert nach einer Studie der DSO von 2005).

2.2.3. Prognose und Lebensdauer von Nierentransplantaten

Die Langzeitergebnisse haben sich im Laufe der Jahre wesentlich verbessert. Lag die Ein-Jahres-Transplantatüberlebensrate im Jahre 1975 noch bei 50%, so werden heutzutage Überlebensraten von 85-90% erzielt (Bennett et al. 1996, Hariharan et al. 2000, Renal transplantation 1998). Abbildung 3 einer DSO-Studie aus dem Jahr 2005 zeigt, dass die Transplantatfunktionsrate bei der Kadaverspende nach einem Jahr bei etwa 85%, nach fünf Jahren bei 70% liegt. Das Ergebnis bei Lebendspenden ist noch besser: nach einem Jahr liegt die Überlebensquote bei knapp 95%, nach fünf Jahren bei etwa 83%.

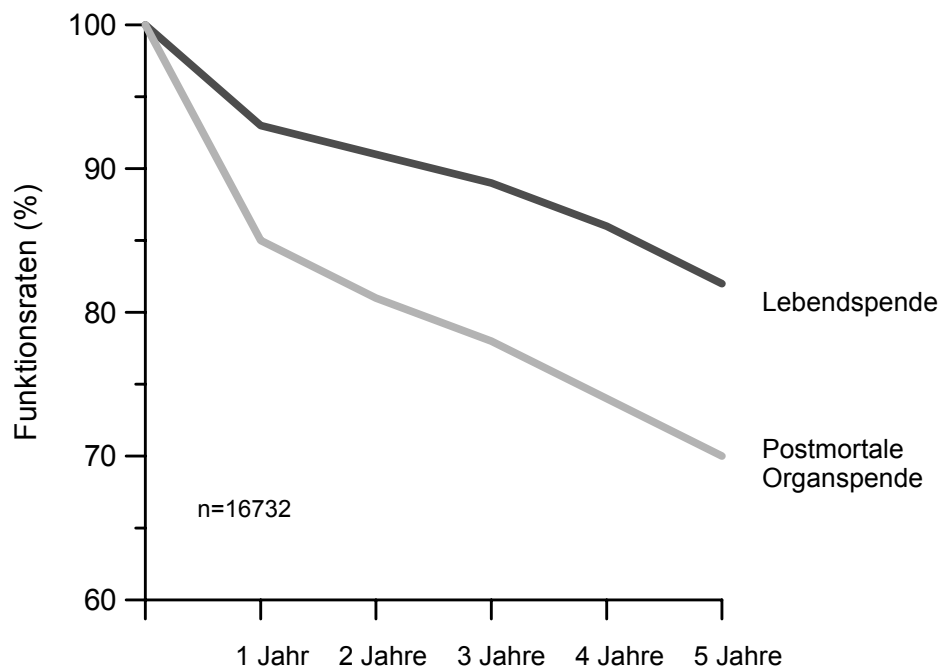


Abbildung 3: Funktionsraten nach Nierentransplantationen bei Lebendspenden und postmortalen Organspenden über einen Zeitraum von 5 Jahren. Bei Lebendspenden liegt die Funktionsrate der transplantierten Organe nach 5 Jahren bei ca. 83%, bei postmortalen Organspenden immerhin noch bei ca. 70% (verändert nach einer Studie der DSO von 2005).

Nach 10 Jahren funktionieren noch immer ca. 50% der transplantierten Kadavernieren (Opelz 1992, Almond et al. 1993), wobei die Kompatibilität der HLA Antigene A, B und DR sowie eine ABO-Blutgruppenübereinstimmung das Ergebnis wesentlich verbessern (Opelz 1997).

Die 10-Jahres-Überlebensrate bei Lebendnierenspenden beträgt bei HLA-Identität bis 75%. Häufiger kommt es in einer Vielzahl der Fälle von Kadavernierenspenden zum terminalen Transplantatversagen (Halloran et al. 1999, Peddi et al. 1991).

Mittlerweile sind die Überlebensraten von Nierentransplantaten auf 15 Jahre und höher gestiegen (El-Agroudi et al. 2003).

Neben den immunologischen Faktoren gibt es auch noch nicht-immunologische Größen, die einen entscheidenden Einfluß auf das Transplantatüberleben haben. So wird dieses auch durch eine lange Dialysedauer und Ischämiezeit verkürzt. Bei der Ischämiezeit unterscheidet man zwischen warmer und kalter Ischämiezeit.

Als warme Ischämiezeit bezeichnet man dabei die maximal tolerable Zeitspanne zwischen Kreislaufstillstand des Spenders und der Nierenentnahme. Diese sollte nicht mehr als 15 min. betragen. Die kalte Ischämiezeit in der Spanne zwischen der Nierenentnahme und der Transplantation sollte nicht 36 Stunden überschreiten. Eine kurze Ischämiezeit wirkt sich grundsätzlich günstig auf das Transplantat aus.

Es wird außerdem nach Aussage der DSO vermutet, dass die Compliance bei der Einnahme von Immunsuppressiva nach Lebendspende besser ist.

2.2.4. Komplikationen nach Transplantation

Unmittelbar nach der Transplantation treten immer wieder postoperative Komplikationen am Transplantat auf wie beispielsweise die Nierenruptur, Blutungen oder Thrombosen.

Im ersten Jahr nach der Transplantation ist die akute Abstoßungsreaktion als häufigste Ursache zu nennen (Cosio et al. 1997). Die körpereigenen Lymphozyten reagieren auf die körperfremden Antigene des Transplantates.

In 1-12% der Fälle führt eine Stenose der Transplantatsarterie zu Nierenversagen (Becker et al. 1999).

Die nichtimmunologische chronische Transplantatnephropathie (CTN) ist mit die häufigste Ursache des Funktionsverlustes von Nierentransplantaten im Langzeitverlauf (Briganti et al. 2002) und kann sich über Jahre erstrecken. Es kommt zu einer zunehmenden Funktionseinschränkung der Niere bis hin zum totalen Funktionsverlust. Eine adäquate Behandlungsstrategie dafür ist bislang nicht bekannt (Aull 2004). Einige klinische Studien empfehlen, diese Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren entweder in verringerter Dosierung und gemeinsam mit Sirolimus oder Mycophenolat Mofetil durchzuführen oder durch diese beiden Präparate komplett zu ersetzen (Aull 2004).

Die Ursachen für eine chronische Transplantatabstoßung sind noch immer unzureichend erforscht und beruhen auf unterschiedlichen immunologischen und nicht immunologischen Faktoren (Joosten et al. 2003, Herold et al. 2005). Allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Proteinurie, Infektionen, genetische Prädisposition, die nephrotoxischen oder zu niedrig dosierten Immunsuppressiva oder eine wiederholte Glomerulonephritis sind sicherlich wichtige Faktoren (Matas 1994, Briganti et al. 2002, Aull 2004). Auch die glomeruläre Filtrationsrate direkt nach der Transplantation (Fernandez-Fresdeno et al. 2001) sowie die Herkunft des Nierentransplantates (Vazquez 2000) spielen eine Rolle in der Langzeitüberlebensrate eines Nierentransplantates. Hypertonie kann sowohl der Auslöser als auch die Folge von chronischem Transplantatversagen sein. Die Nebenwirkungen von Cyclosporin A und Tacrolimus forcieren eine CTN in hohem Maße (Myers et al. 1988, Mihatsch et al. 1995, Bennett et al. 1996, Benigni A et al. 1999).

Eine CTN kann nur mithilfe einer Biopsie sicher pathophysiologisch nachgewiesen werden (Solez et al. 1998). Histologisch zeigen sich infolge einer Gefäßschädigung durch Bluthochdruck proliferierte Endothel- und glatte Muskelzellen in den Nierengefäßen, welche zu einer konzentrischen Gefäßeinengung der kleineren Arterien, Arteriolen und der glomerulären Transplantatarterien bis hin zur Obstruktion führen, der Transplantatglomerulopathie. Zusätzlich zeigen sich interstitielle und tubuläre fibrotische Veränderungen (Mihatsch et al. 1995, Racusen et al. 1999, Lethonen et al. 2001). Folge dessen führt dies zu einer progredienten Nierenfunktionseinschränkung mit Erhöhung des Serumkreatinins, Proteinurie und Hypertonie (Textor et al. 1994). Eine vorliegende Arteriopathie zeigt die nierentoxischen Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie (Cosio et al. 1999).

Eine Biopsie ist zur Weiterbehandlung einer CTN unumgänglich, denn in 40% wurde laut einer prospektiven Studie aus dem Jahre 1999 die Therapie umgestellt (Pascual et al. 1999). Die histologischen Veränderungen in der Niere regenerieren sich, wenn Cyclosporin A reduziert oder komplett abgesetzt wird (Rodicio 2003).

Eine weitere Nebenwirkung insbesondere des nierentoxischen Cyclosporin A ist das gehäufte Auftreten von malignen Tumoren. Das Risiko einer Karzinomerkrankung ist wesentlich höher als in der Normalbevölkerung und wird als Todesursache nach einer Nierentransplantation ein zunehmend wichtiger Faktor (Buell et al. 2005). Es

wird innerhalb der nächsten zwanzig Jahre sogar erwartet, dass durch die Weiterentwicklung und Verbesserung der immunsuppressiven Therapie die Krebserkrankungen als häufigste Todesursache den kardiovaskulären Erkrankungen den Rang streitig machen werden (Buell et al. 2005).

Ebenso wichtig ist die häusliche Mitarbeit des nierentransplantierten Patienten. So sollte eine salzarme Ernährung das Ziel sein (Cohen and Galbraith 2001), allerdings ist von einem vollständigen Verzicht bei Diuretika-Einnahme abzuraten, denn die glomeruläre Filtrationsrate könnte dadurch abnehmen (Schweitzer et al. 1991). Eine Gewichtsreduktion bei Adipositas, körperliche Ertüchtigung und der Verzicht auf Alkohol und Zigaretten sind obligat (First et al. 1994, The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 1997).

2.2.5. Medikamentöse Begleittherapie / Immunsuppression

Immunsuppressiva unterdrücken die Abwehrreaktion des Körpers gegen die transplantierte Niere und bieten einen optimalen Schutz für das neue Organ. Die Medikamenteneinnahme beginnt bereits bei der Organtransplantation. Ziel ist es, dass die neue Niere innerhalb der nächsten 14 Tage ihre Funktion aufnimmt.

Eine lebenslange Immunsuppression ist für den Erhalt des Fremdorgans notwendig.

2.2.5.1. Tripletherapie

Die immunsuppressive Therapie als permanente medikamentöse Rejektionstherapie besteht aus drei unterschiedlich wirkenden Medikamenten und wird Tripletherapie genannt. Diese Dreifach-Kombination besteht aus Calcineurin-Inhibitoren, Glucocorticoiden und Antimetaboliten.

Von besonderer Bedeutung ist das engmaschige therapeutische Monitoring in den ersten Monaten nach der Transplantation. Bei Langzeittransplantierten kann mitunter die Medikation auf zwei Wirkmechanismen reduziert werden. Steroide werden in der Dosierung reduziert oder fallen ganz weg.

2.2.5.2. Calcineurin-Inhibitoren

Calcineurin-Inhibitoren sind seit über 20 Jahren im Einsatz. Sie blockieren das Enzym Calcineurin und hemmen somit relativ spezifisch die Aktivierung der T-Lymphozyten des Organempfängers, ohne das gesamte Immunsystem in Mitleidenschaft zu ziehen (Qin et al. 2003). Die T-Zellen sind die Hauptvermittler einer Abstoßungsreaktion.

Cyclosporin A oder Tacrolimus wirken nierentoxisch und verursachen chronische vaskuläre tubulointerstitielle Schäden (Myers et al. 1988, Morozumi et al. 1993).

2.2.5.3. Glukokortikoide

Prednisolon (z.B. Decortin®) wirkt entzündungshemmend und wird direkt nach der Transplantation in hohen Dosen verabreicht, später in der Dosierung gesenkt oder ganz weggelassen, da im Langzeitverbrauch die Nebenwirkungen zu gravierend sind.

2.2.5.4. Weitere Substanzen

Als Antimetabolite gelten Azathioprin (z.B. Imurek®) und Mycophenolat Mofetil. Sie greifen in die Stoffwechselschritte der Lymphozytenvermehrung ein und hemmen die Proliferation der weißen Blutkörperchen, welche die Immunabwehr steuern.

Mycophenolat Mofetil (MMF) wird seit den 90er Jahren in der Transplantationsmedizin eingesetzt und gewinnt dort zunehmend an Bedeutung, denn es gilt als weniger kanzerogen als die Calcineurin-Inhibitoren oder Azathioprin und hat möglicherweise sogar antikanzerogene Eigenschaften (Buell et al. 2005).

In einer groß angelegten Studie über vier Jahre konnte die Entstehung einer CTN durch MMF verringert werden (Ojo 2000 B, Meier-Kriesche et al. 2000).

mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) greifen gezielt die Ser/Thr-Proteinkinase mTOR an, die eine hohe Homologie zur Phosphatidylinositol-3'-Kinase hat und hemmen so die Zellproliferation, da mTOR ein wichtiger Faktor in der Regulation des Translationsstarts ist (Fischereder und Kretzler 2004).

2.2.6. Nebenwirkungen und Problematik

Ein hoher Risikofaktor in der Transplantationsmedizin ist die Hypertonie nach Nierentransplantation, welche in nahezu 90% der Fälle vorkommt (Baroletti et al. 2003). Sie kann zur Funktionseinschränkung bis hin zum Verlust des Transplantates führen (Baroletti et al. 2003). Deshalb ist ein engmaschiges Blutdruckmanagement für das Transplantat überlebenswichtig (Baroletti et al. 2003).

Eine arterielle Hypertonie ist dann gegeben, wenn der systolische Wert größer als 140 mmHg und der diastolische Wert größer als 90 mmHg bei Patienten ohne blutdrucksenkende medikamentöse Therapie ist (Tylicki et al. 2003). Bluthochdruck wird bei nierentransplantierten Patienten häufig beobachtet und zählt zu den häufigsten Nebenwirkungen der Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus (Zeier et al. 2001, Tylicki et al. 2003).

Die arterielle Hypertonie kann mehrere Ursachen haben. So konnte in einer Studie die erhöhte Aktivität des *N. sympathikus* nachgewiesen werden (Gerhardt et al. 1999), andere Autoren vermuten renale Ursachen (Curtis 2002) wie beispielsweise eine ungünstige glomeruläre Filtration im Transplantat (Taler et al. 1999). Auch die durch Veränderung im Endothel beeinträchtigte Stickstoffsynthese führt zur Vasokonstriktion und somit zur Blutdrucksteigerung (Textor et al. 2000).

Ein unphysiologisch erhöhter Blutdruck hat negativen Einfluß auf die Lebensdauer von Nierentransplantaten. So konnte in einer „Col24h Sammelurinarie Transplant Study“ (Opelz et al. 1998) bei knapp 30.000 Patienten über einen Zeitraum von sieben Jahren nachgewiesen werden, dass sich die Transplantatfunktion bei Hypertonie wesentlich verschlechtert hat. Weitere Studien erzielten ähnliche Ergebnisse (Mange et al. 2000). Ebenso erhöht sich das Risiko einer akuten Abstoßungsreaktion im ersten Jahr nach Transplantation (Cosio et al. 2001).

Eine engmaschige Blutdruckkontrolle ist für den transplantierten Patienten äußerst wichtig (Fernandez-Vega et al. 2001), und eine medikamentöse Therapie soll Werte im Normbereich von 120/80 mmHg erzielen. Ca^{2+} -Antagonisten und Diuretika werden hier gezielt eingesetzt (Dikow et al. 2003).

2.3. Ca²⁺-Antagonisten

Ca²⁺-Antagonisten dienen der Senkung des Bluthochdrucks sowie zur Vorbeugung eines Rückfalls nach einem Herzinfarkt. Ihren Namen tragen die Ca²⁺-Antagonisten wegen ihres Wirkmechanismus: sie verringern den Einstrom von Ca²⁺ ins Innere der glatten Muskelzelle und werden daher auch als Ca²⁺-Kanalblocker bezeichnet. Ca²⁺-Antagonisten erweitern die Blutgefäße und heben die muskelkontrahierende Wirkung des Ca²⁺ auf. Der arterielle Blutdruck und der Widerstand in den renalen Blutgefäßen sinken, folglich steigen der renale Blutfluß und die glomeruläre Filtrationsrate (Baroletti et al. 2003). Ein verringerter intraglomerulärer hydrostatischer Druck wirkt nierenprotektiv (Deray 1999). Voraussetzung für eine gleichmäßige GFR ist eine weitgehende Konstanz der Durchblutung bzw. des glomerulären Kapillardrucks. Sie wird in der gesunden Niere durch Autoregulation gewährleistet, an der sowohl das *Vas afferens* als auch das *Vas efferens* beteiligt sind.

Die myogene Komponente der Autoregulation besteht darin, dass bei einer Steigerung des arteriellen Drucks in den Nierenarteriolen infolge Öffnung von Ca²⁺-Kanälen und dadurch bedingter Erhöhung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur zunimmt und damit die Durchblutung gedrosselt wird (Bayliss-Effekt).

Die GFR kann ansteigen, wenn übermäßig viel Eiweiß über die Nahrung aufgenommen wird oder nach einer Infusion mit Aminosäuren (Kamar et al. 2004).

An der transplantierten Niere wirken die Ca²⁺-Antagonisten einer präglomerulären arteriellen durch Cyclosporin A verursachten Vasokonstriktion entgegen, welche den renalen Blutfluß hemmt (Ruggenti et al. 1993, Rodicio 2003, Danovitch 2005), und in Verbindung mit ACE-Hemmern wirken sie besonders positiv auf die Proteinurie bei diabetischer Nephropathie (Deray 1999).

Ziel der Ca²⁺-Kanalblocker ist es, die Lebensdauer von Nierentransplantaten zu verlängern, und Studien zeigen eine Zunahme der Ein-Jahres-Überlebensrate um 5-10% (Danovitch 2005). Die Ca²⁺-Kanalblocker Diltiazem (Benzothiazepin) oder Verapamil (Phenylalkylamin) verstärken über Wechselwirkungen neben ihren blutdrucksenkenden Eigenschaften die Wirkung der immunsuppressiven Therapie, so dass eine Reduzierung des Cyclosporin A um bis zu 40% erreicht werden kann, wohingegen Medikamente wie Nifedipin (Dihydropyridin) gleichermaßen hämodynamisch wirken, die immunsuppressive Wirkweise aber nicht potenzieren

(Danovitch 2005). Ca^{2+} -Kanalblocker werden gerne bei einer CTN eingesetzt, um die nierentoxische Wirkung von Cyclosporin A zu reduzieren (Rodicio 2003).

Um der schädlichen Wirkung von Cyclosporin A entgegenzuwirken, wurde bislang hauptsächlich Nifedipin benutzt. Der Botenstoff Endothelin, welcher von den Endothelzellen gebildet wird, spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Durchmessers der Blutgefäße. Endothelin aktiviert die L-Typ Ca^{2+} -Kanäle, es folgt eine Vasokonstriktion. Cyclosporin A stimuliert diesen Hergang (Kon et al. 1990, Bunchman und Brookshire 1991, Bloom et al. 1993, Schrama und Koomans 1998), und Nifedipin blockt effektiv dagegen (Luke 1991, Bloom et al. 1993, Textor et al. 1994, Gallego et al. 1996, Schrama und Koomans 1998). Der Vorteil bei Nifedipin ist, dass es sich direkt am *Vas afferens* des Glomerulusapparates andockt, dort die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration gezielt reduziert (Rodicio 2003) und somit die Gefäße erweitert. Dadurch werden der renale Blutfluß und die glomeruläre Filtrationsrate erhöht (Rahman et al. 1998) sowie der Serumkreatininwert eminent verbessert (Rahn et al. 1999). Ca^{2+} -Antagonisten waren neben ihrer blutdrucksenkenden Wirkung auch deshalb in den letzten zehn Jahren das Mittel der Wahl, weil sie im Gegensatz zu anderen Medikamenten wie ACE-Hemmern, β -Blockern oder Diuretika der nierentoxischen Wirkung des Cyclosporin A entgegenwirken (Baroletti et al. 2003) und akute nekrotische Veränderungen am Tubulus vorbeugen (Wagner et al. 1987). McCulloch und Kollegen (McCulloch et al. 1994) bewiesen, dass mit Ca^{2+} -Antagonisten eine Regeneration des durch die Cyclosporin-Nephrotoxizität geschädigten interstitiellen Gewebes möglich sei. Gleichzeitig unterbindet der Ca^{2+} -Einstrom in die T-Lymphozyten die T-Zell-Aktivität (Birn et al. 1984). Möglicherweise können dadurch sowohl die akute Rejektion als auch die chronische Transplantatnephropathie vermindert werden (Palmer et al. 1991).

2.4. Ziel der Arbeit

Die arterielle Hypertonie nach einer Nierentransplantation als Folge von nephrotoxischen Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie steht im Zusammenhang mit dem Funktionsverlust bis hin zur Abstoßungsreaktion des Transplantates und muß optimal therapiert werden (Opelz et al. 1998).

Ziel dieser Arbeit ist es nun zu untersuchen, ob Ca^{2+} -Antagonisten die Überlebensdauer einer transplantierten Niere im Langzeitverlauf positiv beeinflussen können.

3. Material und Methoden

3.1. Datenmanagement und Statistik

3.1.1. Datenmanagement

Die uns vorliegenden Untersuchungsergebnisse wurden auf tabellarisch vorbereiteten Datenerfassungsbögen und in einer Excel-Datei elektronisch dokumentiert und ausgewertet. Die Patienten wurden aufgeklärt, dass sämtliche persönliche Daten in anonymer Form gespeichert werden und erteilten eine schriftliche Einwilligung. Der Patientenpool wurde mittels Zufallsgenerator in zwei Gruppen aufgeteilt.

3.1.2. Fragestellung und Patienten

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden Daten von 357 Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren nach einer Nierentransplantation in regelmäßigen Abständen genau untersucht und beobachtet. 60% der Patienten waren männlich, 40% weiblich. Alle Patienten wurden im Durchschnitt zuvor über fünf Jahre dialysiert. Das Mindestalter betrug 18 Jahre, und Patienten über 70 Jahre wurden ebenfalls nicht ausgewertet, schwangere Patientinnen und stillende Mütter wurden grundsätzlich von der Studie ausgeschlossen. Alle teilnehmenden Patientinnen im entsprechenden Alter betrieben eine sichere Kontrazeption. Die folgende Tabelle 1 beschreibt die unterschiedlichen Grunderkrankungen der Patienten, wie sie den Krankenakten entnommen wurden.

Grunderkrankung	Patientenzahl
<i>Alport Syndrom</i>	4
<i>Analgetika-Niere</i>	6
<i>ANV postoperativ</i>	2
<i>Diabetes</i>	15
<i>EPH-Gestose</i>	1
<i>M. Fabry</i>	1
<i>Glomerulonephritis</i>	150
<i>davon: GN, nicht näher bezeichnet</i>	5
<i>GN in Einzelniere</i>	1
<i>GN, akut</i>	1
<i>GN, chronisch</i>	92
<i>GN, chronisch in Einzelniere</i>	1
<i>GN, chronisch membranös, nephrotisches Syndrom</i>	1
<i>GN, chronisch proliferativ</i>	2
<i>GN, chronisch sklerosierend</i>	1
<i>GN, fokal sklerosierend</i>	7
<i>GN, fokal segmental proliferativ</i>	1
<i>GN, membranoproliferativ</i>	8
<i>GN, membranös</i>	1
<i>GN, mesangioproliferativ</i>	22
<i>GN, mesangioproliferativ (IgA)</i>	1
<i>GN, proliferativ und sklerosierend</i>	2
<i>GN, Reflux</i>	1
<i>GN, rapid progressive</i>	2
<i>Goodpasture-Syndrom</i>	1
<i>GP, hypertensiv</i>	1
<i>Hereditär</i>	2
<i>Hämolytisch-urämisches Syndrom</i>	1
<i>Hydronephrose</i>	1
<i>Hydronephrose in Einzelniere</i>	1
<i>Hypoplasie, kongenital</i>	2
<i>kongenital, Nagel-Patella-Syndrom</i>	1

<i>Nephritis</i>	30
<i>davon: Nephritis, nicht näher bezeichnet</i>	2
<i>Nephritis, chronisch</i>	2
<i>Nephritis, chronisch interstitiell</i>	21
<i>Nephritis, chronisch interstitiell, Aplasie rechts</i>	1
<i>Nephritis, Einzelniere links</i>	1
<i>Nephritis, hereditär</i>	1
<i>Nephritis, IgA</i>	1
<i>Nephritis, chronisch IgA</i>	1
<i>Nephrocalzinose</i>	1
<i>Nephronophthise, juvenile</i>	1
<i>Nephronophthise, juvenile, familiäre interstitielle Nephropathie</i>	1
<i>Nephropathie, familiar</i>	1
<i>Nephropathie, kongenital</i>	1
<i>Nephrosklerose</i>	1
<i>Nephrosklerose, benigne, herdförmige interstitielle Nephritis</i>	1
<i>Nephrosklerose, maligne</i>	4
<i>M. Perthes, tubulär</i>	1
<i>PHPT, Nephrocalzinose</i>	1
<i>Pyelonephritis</i>	45
<i>davon Pyelonephritis, nicht näher bezeichnet</i>	20
<i>Pyelonephritis in Einzelniere</i>	1
<i>Pyelonephritis, chronisch</i>	21
<i>Pyelonephritis, chronisch bei Hypoplasie rechts</i>	1
<i>Pyelonephritis, chronisch mit Zystenniere</i>	1
<i>Pyelonephritis, Schrumpfniere</i>	1
<i>Refluxnephropathie</i>	10
<i>Schrumpfnieren</i>	11
<i>davon: Schrumpfnieren, nicht näher bezeichnet</i>	8
<i>Schrumpfnieren, unklar</i>	2
<i>Schrumpfnieren, vaskulär</i>	1

<i>SLE</i>	3
<i>Zystennieren</i>	29
<i>zystische Degeneration</i>	2
<i>unklar</i>	7
<i>keine Angabe</i>	19

Tabelle 1: Anzahl der erkrankten Patienten und deren verschiedene Grunderkrankungen, welche eine Niereninsuffizienz auslösten und Auskunft über die durchschnittliche Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen gibt. Zur Verfügung standen dazu die Daten von 357 nierentransplantierten Patienten des Universitätsklinikums Münster (Westfalen).

22 dieser Patienten hatten eine Zweittransplantation, zwei der Patienten mussten dreimal transplantiert werden.

Im Rahmen dieser Untersuchung sollte nun die Frage untersucht werden, welchen Einfluss die Gabe von Ca^{2+} -Antagonisten bei nierentransplantierten Patienten auf die Transplantatfunktion und Langlebigkeit ausübt. Hierzu wurden retrospektiv zwei Patientengruppen gebildet: die erste Gruppe wurde ohne den Einfluss von Ca^{2+} -Antagonisten untersucht, und die zweite Gruppe bekam über den Fünf-Jahres-Untersuchungszeitraum Ca^{2+} -Antagonisten verabreicht. Danach wurden beide Patientengruppen miteinander verglichen mit dem Ziel, die Wirkungsweise von Ca^{2+} -Antagonisten zu bewerten. Um eine repräsentative Aussage über die Nierenfunktion zu erhalten, wurden verschiedene Untersuchungsparameter überprüft.

3.1.3. Medikation

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten erhielten eine permanente immunsuppressive Therapie. In Dreifach-Kombination wurden Cyclosporin A in unterschiedlich hoher Dosierung sowie Imurek und Decortin verabreicht.

Bei 29 der Patienten musste innerhalb des Untersuchungszeitraumes die Medikation wegen Nebenwirkungen umgestellt werden, davon bei zwei Patienten wegen eines durch PE nachgewiesenen Cyclosporin A-Schadens am Transplantat.

Zusätzlich bekam die Therapiegruppe B über fünf Jahre Ca^{2+} -Antagonisten verabreicht, zum Vergleich stand Gruppe A hingegen nicht unter dem Einfluss von Ca^{2+} -Antagonisten.

3.1.4. Messverfahren

In der Studie wurden zu Beginn und zu festgelegten Zeitpunkten nach Transplantation in regelmäßigen kurzen Abständen bei allen Patienten die Anamnese und körperliche Untersuchung, der Blutdruck sowie sämtliche 24h Sammelurinkontrolluntersuchungen (Blut und Urin) überprüft. Zusätzlich erfolgten im Rahmen der üblichen Transplantationsnachsorge ein serologisches und mikrobielles Infektionsmonitoring und Ultraschalluntersuchungen des Nierentransplantates.

Bei allen Patientenuntersuchungen wurden der MPA-, CyA und TAC-Spiegel bestimmt und die Dosierung aller Immunsuppressiva und der Begleitmedikamente entsprechend angepasst und dokumentiert.

Nicht alle Patientenwerte sind regelmäßig erfasst worden, es entstanden deshalb maximal 2911 Datensätze.

3.1.5. Standard 24h-Sammelurinuntersuchungen

Die Standardblutuntersuchungen (Na^+ , K^+ , alkalische Phosphatase, Bilirubin, Ca^{2+} , PO_4^{3-} , Eiweiß, GOT, GPT, LDH, Gamma-GT, Harnstoff, Harnsäure, Glukose, Eisen, Ferritin) wurden mit den gebräuchlichen Methoden (Roche Diagnostics, Hoffmann La Roche, Basel) und dem BM/Hitachi747-Analyzer durchgeführt. Der Bayer Technicon H*RTX diente zur Bestimmung des Blutbildes. Alle 24h Sammelurinergebnisse ermittelte das Institut für Klinische Chemie und 24h Sammelurinatoriumsmedizin - Zentral24h Sammelurinatorium - des UKM unter Prof. Dr. G. Assmann.

3.1.6. Bestimmung von Kreatinin und Proteinausscheidung

Bei jeder Patientenuntersuchung innerhalb der Fünf-Jahres-Studie wurde der Serumkreatininspiegel mittels der enzymatischen Kreatinin PAP Methode (Reagenz reiner Bio-One GmbH) bestimmt, es folgten ein enzymatischer Farbttest und die kinetische Bestimmung nach dem fixed-time Verfahren mit dem BM/Hitachi747-Analyzer. Der Mditron Junior II (Roche Diagnostics, Mannheim) ermittelte automatisch die semiquantitative Proteinurie mit dem Streifentest nach der

Eiweißfehlermethode (Combur 10 Test - M[®]).

Für die qualitativen Untersuchungen wurde frischer mittelstrahliger Morgenurin benötigt.

Bei der quantitativen Gesamtproteinbestimmung im 24-Stunden-Sammelurin wurde zunächst am Morgen des Sammeltages die Blase entleert und diese erste Urinportion verworfen. Ab danach sollte die gesamte Urinmenge über 24 Stunden gesammelt werden. Die Blase wurde am Ende der Sammelperiode letztmals gut entleert, die gesamte Urinmenge wurde gut gemischt. Ein aliquoter Teil wurde unter Angabe der Sammelmenge und Zeit mit einem spitzen 10ml-Kunststoffröhrchen zur Proteinbestimmung (in g/24 h) entnommen und mit Benzethonium (Roche Diagnostics, Mannheim) turbidimetrisch (BM/Hitachi747) analysiert.

3.1.7. Messung Plasmaspiegel Cyclosporin A

Mit EDTA-Blut und Zusatz von Cyclosporin D (CyD) wurde Cyclosporin A (CyA) als interner Standard und Aufarbeitung durch Festphasenextraktion ermittelt. 10 nl CyD ($\mu\text{g/ml}$) und 500 μl Präzipitationslösung (Methanol/0,2 M ZnSO_4 in H_2O pH3 titriert mit Essigsäure 50/50) wurden zu 250 μl Blut gegeben. Die Essenz wurde gut gemischt und 10 min. bei 5000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde über eine mit Methanol (1 Säulenvolumen) und Wasser pH3 äquilibrierte C 18ec (500 mg) SPE-Kartusche (Phenomenex, Aschaffenburg) gegeben. Danach wurde mit 2 Säulenvolumina Waschlösung (Methanol/Wasser pH 3, 20/80) gewaschen und mit 1 ml Methanol eluiert und das gewonnene Eluat in Probengefäße gegeben.

Die Quantifizierung von CyA ermittelte ein Massenspektrometer (HP 1100 MSD Model G 1946 mass spectrometer, Hewlett Packard, Camas WA, USA), welches über ein PI-electrospray interface (Model G 1948 A, Hewlett Packard, Camas, WA, USA) mit einer HPLC-Anlage (HP 1100 series liquid chromatograph, Hewlett Packard, Camas, WA, USA) verbunden war. Durchgeführt wurde die Chromatographie isokratisch nach Injektion von 10 μl des Eluats mit einem Laufmittelgemisch aus Methanol und H_2O (81/19), Fluss 0,3 ml/min. bei einer Säulentemperatur von 50°C über eine LiChroCART 55 -2 HPCL - Cartridge, Purosphern STAR RP-18 endcapped (3 n) (Merck, Darmstadt), ausgestattet mit einer C-18 Vorsäulenkartusche (Phenomenex Aschaffenburg). Durch Detektion der

Massen m/z 1224,8 (CyA) und m/z 1238,8 (CyD) wurden CyA und CyD bei Elektronenspray-Ionisation im positiven Modus quantifiziert. Die Parameter Temperatur und Fluss des Trocknungsgases (Stickstoff) wurden auf 350°C bzw. 6 l/min., nebulizer pressure auf 15 psig, capillary voltage auf 4000 V und Fragmentor auf 220 festgesetzt.

Für die Kalibrierung und Prüfung der Analysemethoden wurden Kalibratoren und Kontrollen der Firma Abbot GmbH Diagnostika (Wiesbaden) benutzt, welche parallel zu den Patientenproben mit aufgearbeitet wurden.

3.1.8. Messung des arteriellen Blutdrucks

Die Messung des arteriellen Blutdrucks wurde entsprechend den Richtlinien der deutschen Hochdruckliga und der International Society of Hypertension jeweils am Arm der Patienten ohne Dialyseshunt durchgeführt.

Der Blutdruck wurde 36 Stunden nach der letzten Antihypertensiva-Einnahme in sitzender Position mittels eines automatischen sphymomanometrischen Gerätes (Dinamap, Critikon Inc., Tampa, Fl., USA) gemessen und zusammen mit der Herzfrequenz dokumentiert. Dazu sollte der zu messende Patient zuvor in einem ruhigen Raum für mindestens 10 min. verweilen. Danach wurde dreimal innerhalb von 15 min. in fünfminütigen Abständen gemessen.

Die Standardmanschette bestand aus einem Gummiteil von 12-13 cm Breite x 24 cm Länge für einen Oberarmumfang bis 31 cm. Bei einem breiteren Oberarmumfang ab 32 cm kam eine entsprechend breitere Manschette zum Einsatz. Die Messung wurde in der Regel am sitzenden Patienten durchgeführt, bei älteren Patienten wurde teilweise im Stehen gemessen, und die Manschette war stets auf Herzhöhe angebracht.

Die Ablassgeschwindigkeit bei Blutdruckmessung betrug 2-3 mm Hg/s. bzw. pro Herzschlag entsprechend den Empfehlungen der deutschen Hochdruckliga. Dabei entsprach der systolische Blutdruck (SBD) per definitionem dem Manschettendruck bei Auftreten des ersten Korotkoff-Geräusches, der diastolische Blutdruck (DBD) hingegen entsprach dem Manschettendruckwert des letzten Geräusches (Phase V). Die Werte mussten genau erfasst werden, ein Auf- oder Abrunden auf 5 mm Zwischenwerte war nicht erlaubt.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) errechnete sich aus der Formel

$$\text{MAD} = (2 \times \text{DBD} + \text{SBD}) : 3 \text{ in mm Hg.}$$

3.1.9. Bestimmung der GFR

Die Bestimmung der GFR wurde nach der neuen vereinfachten MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*) mit Einschränkungen für das Serumkreatinin vorgenommen:

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203}$$

Bei Frauen wurde dieser Wert nochmals mit 0,742 multipliziert.

3.2. Statistische Verfahren und Datenerfassung

3.2.1. Statistik

Für die im Ergebnisteil dargestellten Kurvenverläufe und Balkendiagramme wurde zur Berechnung die Software GraphPad Prism 3.0 sowie GraphPad InStat 3.05, San Diego, CA, USA eingesetzt. Dazu diente ein ungepaarter t-Test bzw. ein zweiseitiges ANOVA-Testverfahren, das Signifikanzniveau (p-Wert) wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Für die Balkendiagramme mit zwei Werten bestehend aus Mittelwert, SEM und n wurde ein ungepaarter t-Test mit Welch-Korrektur verwendet.

3.2.2. Datenerfassung

Alle Daten wurden in einer Microsoft-Excel-Datei gespeichert und ausgewertet. Sämtliche Diagramme wurden mit Grapher 1.26 (Golden Software, Golden, CO, USA) erstellt.

Es wurden zwei Gruppen gebildet, wobei die erste Gruppe keine Ca^{2+} -Antagonisten bekommen hat, während die zweite Gruppe mit Ca^{2+} -Antagonisten therapiert worden ist. Beide Gruppen wurden getrennt voneinander untersucht, dabei wurden folgende Parameter berücksichtigt: Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, K^+ und PO_4^{3-} im Serum,

Kreatininausscheidung im Urin, Glukosurie, Erythrozyturie, Leukozyturie, Proteinurie (semiativ und quantitativ), systolischer und diastolischer Blutdruck.

Als weiteres Unterscheidungskriterium zwischen beiden Gruppen dienten Patientenalter, Alter bei Transplantation, Spenderalter, Dialysedauer vor der Transplantation, Ischämiedauer bei der Transplantation und das Geschlecht der Patienten. Hier wurden jeweils der Mittelwert, der Standardfehler des Mittels (SEM) und die Datenanzahl (n) errechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeiner Teil

In vorliegender Studie wurde der Einfluss von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie bei 354 nierentransplantierten Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren untersucht, davon waren 213 Männer und 141 Frauen. Es wurden 4654 Datensätze, die über 5 Jahre erhoben worden waren, ausgewertet. Die Dialysedauer betrug im Durchschnitt fünf Jahre, das durchschnittliche Alter der Empfänger lag bei etwa 42 Jahren, die Spender waren ungefähr 33 Jahre alt, und die Ischämiezeit lag im Schnitt bei knapp 20 Stunden. 150 Patienten erkrankten an unterschiedlichen Formen der Glomerulonephritis, 45 Patienten wiesen verschiedene Pyelonephritiden oder Nephritiden (30 Patienten) auf, 29 Patienten hatten Zystennieren, Schrumpfnieren (11 Patienten), *Diabetes mellitus* (15 Patienten) oder seltenere Erkrankungen wie beispielsweise das Alport Syndrom (4 Patienten). In wenigen Fällen (7 Patienten) war die Ursache der Niereninsuffizienz unklar, 19 Patienten machten keine Angaben. Die Patienten teilen sich in zwei Gruppen auf. Gruppe A (n = 1834) wurde ohne Ca^{2+} -Antagonisten und Gruppe B (n = 1131) wurde mit Ca^{2+} -Antagonisten therapiert. Folgende Parameter wurden erhoben und analysiert: A) allgemeine Parameter: Spender- und Empfängeralter, Dialysedauer, Ischämiezeit, Blutdruck, Einfluss von Immunsuppressiva (Cyclosporin A); B) Blut- und Urinwerte: Proteinurie, Harnsäure, Harnstoff, K^+ , PO_4^{3-} , Kreatinin und Glukose.

4.1.1. Proteinurie und Patientengruppenbildung

Als Proteinurie bezeichnet man die Ausscheidung von Eiweiß aus der Niere und den ableitenden Harnwegen. Im Vergleich zweier nierentransplantierte Patientengruppen über einen Zeitraum von fünf Jahren zeigten sich signifikant unterschiedliche Mittelwerte der Patientengruppe A (ohne Ca^{2+} -Antagonisten, n=1789 Meßwerte) und der Patientengruppe B (mit Ca^{2+} -Antagonisten, n=1050 Meßwerte), wie in Abbildung 4 dargestellt ist.

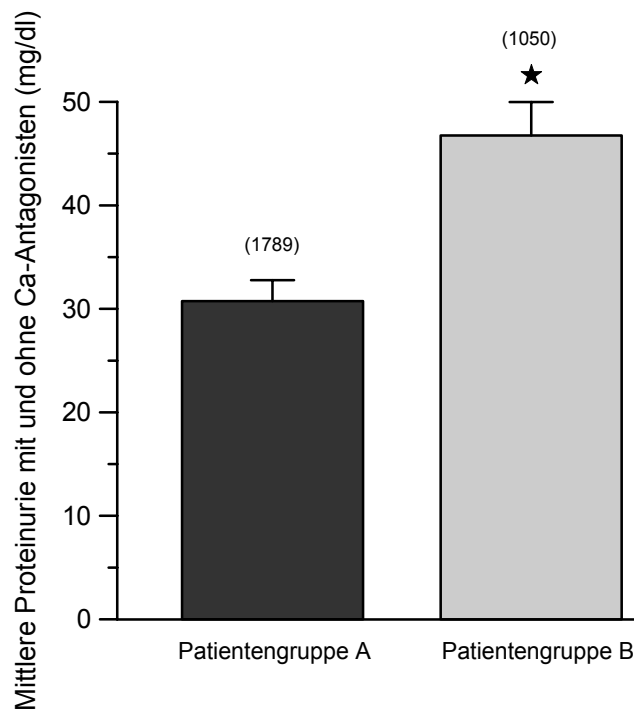


Abb. 4: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=1789 Meßwerten von 292 Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und 1050 Meßwerten von 233 Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die beiden Patientengruppen sind signifikant unterschiedlich voneinander. Der Signifikanzwert wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

4.1.1.1. Proteinurie im Zeitverlauf

Über einen Zeitraum von fünf Jahren (Stixmessung) wurde der Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten untersucht.

Die Patientengruppe B unter Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten stellte sich signifikant unterschiedlich gegenüber der Patientengruppe A ohne Ca^{2+} -Antagonisten dar. Besonders auffällig wurde der Unterschied in der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraumes. Hier ist der Proteinurie-Wert der Patientengruppe B nahezu doppelt so hoch wie in Patientengruppe A (siehe Abbildung 5).

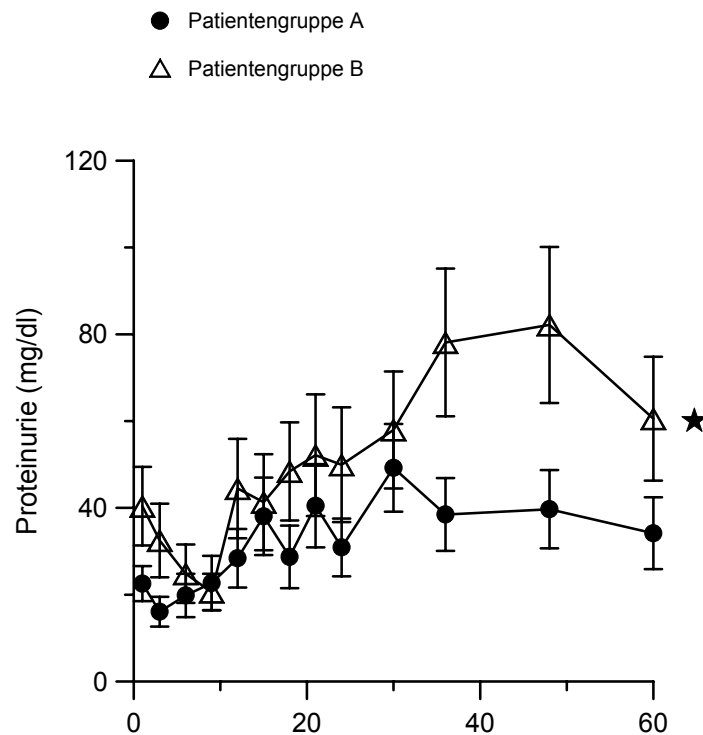


Abb. 5: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren (Stix). Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=94-164$ Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und $n=55-103$ Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind signifikant unterschiedlich voneinander. Der Signifikanzwert wurde mit $p<0,05$ festgelegt.

Bestätigt wurde das untersuchte Ergebnis auch im 24h Sammelurin. Die nierentransplantierte Patientengruppe B mit Ca^{2+} -Antagonisten zeigte sich signifikant unterschiedlich von Patientengruppe A ohne Ca^{2+} -Antagonisten (siehe Abbildung 6). Bedingt durch die geringe Anzahl der untersuchten Patienten präsentiert sich die Signifikanz im 24h Sammelurintest weniger deutlich als im Stix-Test, wobei nach 5 Jahren die Werte gar nicht mehr differieren.

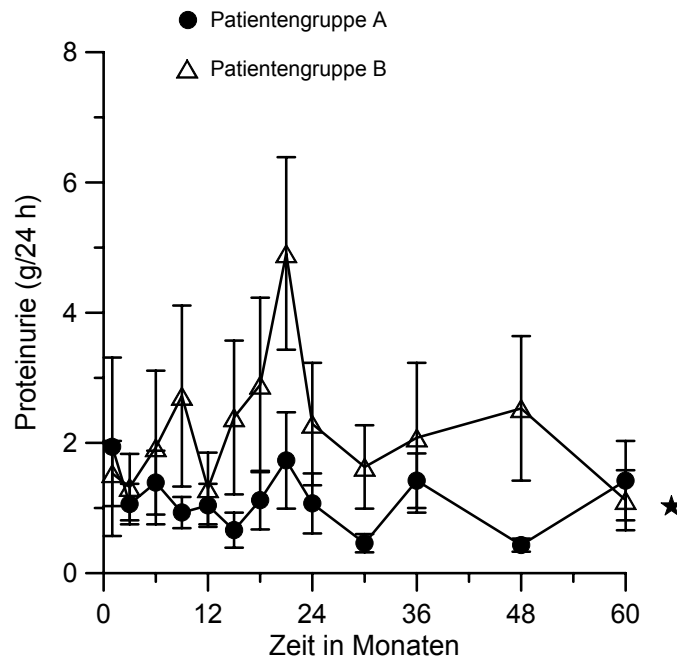


Abb. 6: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren (24h Sammelurin). Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=8-19 Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und n=10-17 Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind signifikant unterschiedlich voneinander. Der Signifikanzwert wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

4.1.1.2. Proteinurie – Geschlechtsverteilung

Im Stix-Test über einen Zeitraum von fünf Jahren wurde eine geschlechtsabhängige Proteinurie bei nierentransplantierten Patienten festgestellt. Zum einen stiegen die Proteinurie-Werte unter Gabe von Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B) bei Männern und Frauen gleichermaßen an (siehe 3.1.1.), jedoch differierten die Werte zwischen Männern und Frauen gruppenintern signifikant. Unabhängig der Gabe von Ca^{2+} -Antagonisten schieden nierentransplantierte Frauen im Durchschnitt rund 40 Prozent weniger Eiweiß aus als Männer (siehe Abbildung 7).

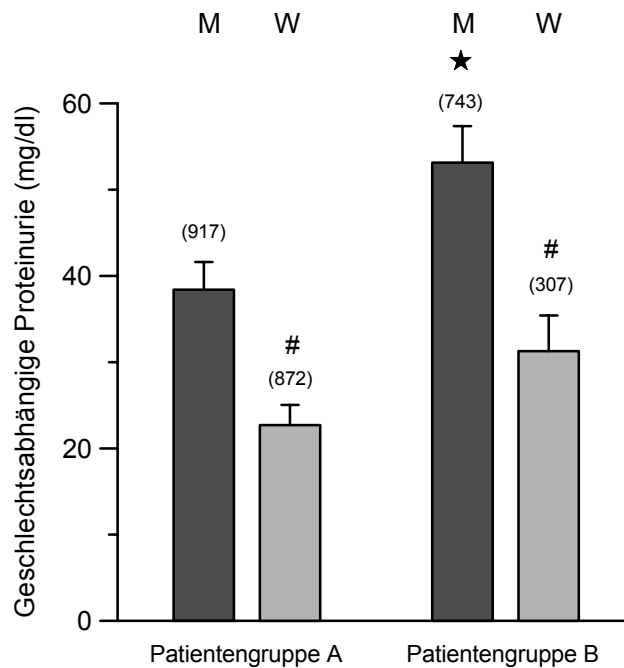


Abb. 7: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=917$ Meßwerten (Stix) von 172 nierentransplantierten Männern und 872 Meßwerten (Stix) von 120 Frauen ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und $n=743$ Meßwerten (Stix) von 146 nierentransplantierten Männern und 307 Meßwerten (Stix) von 87 Frauen mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Proteinuriewerte der Männer, die Ca^{2+} -Antagonisten erhalten haben, sind signifikant erhöht und werden in der Abbildung mit einem * angezeigt. Die Proteinuriewerte der nierentransplantierten Frauen, die keine Ca^{2+} -Antagonisten bzw. die Ca^{2+} -Antagonisten erhalten haben, sind signifikant niedriger als die der Männer der gleichen Gruppe. # zeigt gruppeninterne signifikante Unterschiede auf. Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt.

Die über einen Zeitraum von fünf Jahren erhobenen Sammelurinbefunde bestätigten das im Stix-Test ermittelte Ergebnis. Auch hier stieg die Proteinurie unter Gabe von Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B) geschlechtsunabhängig an, der Proteinuriewert der nierentransplantierten Frauen war im gruppeninternen Vergleich zu den Männern signifikant niedriger (siehe Abbildung 8).

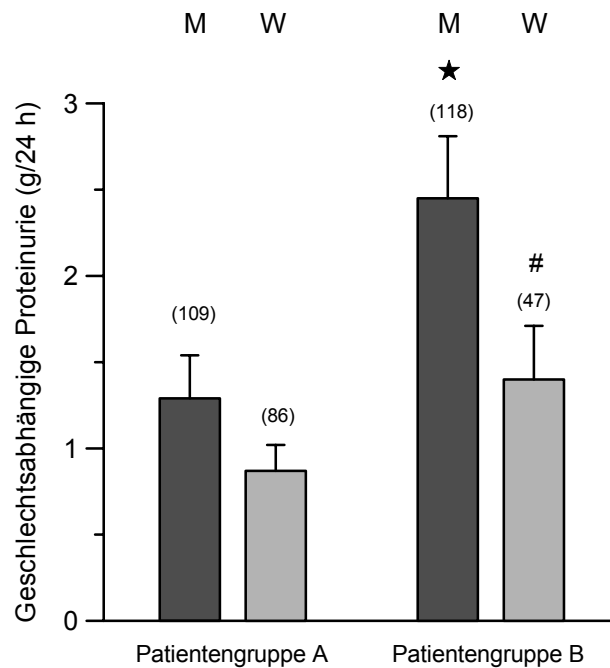


Abb. 8: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=109 Meßwerten (24h Sammelurin) nierentransplantierten Männern und 86 Meßwerten (24h Sammelurin) von nierentransplantierten Frauen ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und n=118 Meßwerten (24h Sammelurin) von nierentransplantierten Männern und 47 Meßwerten (24h Sammelurin) von nierentransplantierten Frauen mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Proteinuriewerte der nierentransplantierten Frauen, die Ca^{2+} -Antagonisten erhalten haben, sind signifikant niedriger als die der Männer der gleichen Gruppe. # zeigen gruppeninterne signifikante Unterschiede auf. * zeigen signifikante Effekte zwischen den Patientengruppen auf. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

4.1.1.2.1. Männer

Die Abbildung 9 zeigt den Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie bei nierentransplantierten Männern in einem Zeitraum von fünf Jahren (Stix). Die Kurvenverläufe von Patientengruppe A ohne Ca^{2+} -Antagonisten sind nicht signifikant unterschiedlich von Patientengruppe B mit Ca^{2+} -Antagonisten.

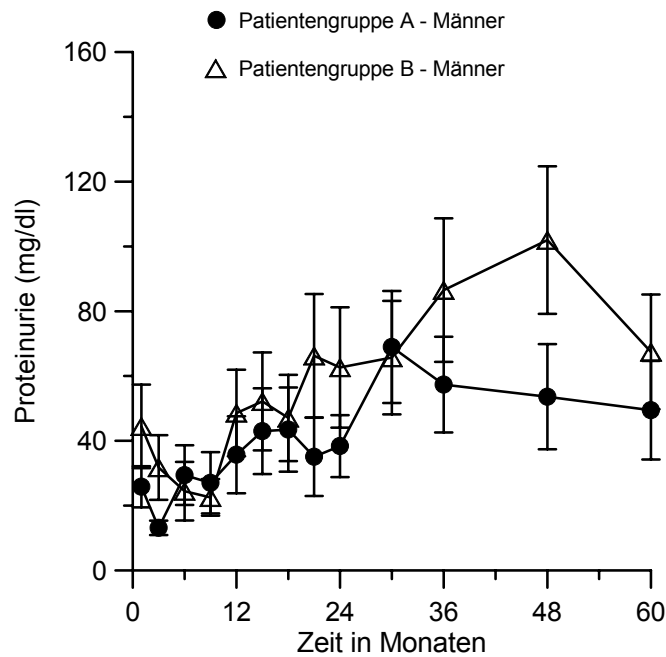


Abb. 9: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren (Stix). Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=45-86$ nierentransplantierten Männern ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und $n=41-72$ nierentransplantierten Männern mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.1.1.2.2. Frauen

Abbildung 10 zeigt den Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie bei nierentransplantierten Frauen in einem Zeitraum von fünf Jahren (Stix). Die Kurvenverläufe von Patientengruppe A ohne Ca^{2+} -Antagonisten sind nicht signifikant unterschiedlich von Patientengruppe B mit Ca^{2+} -Antagonisten.

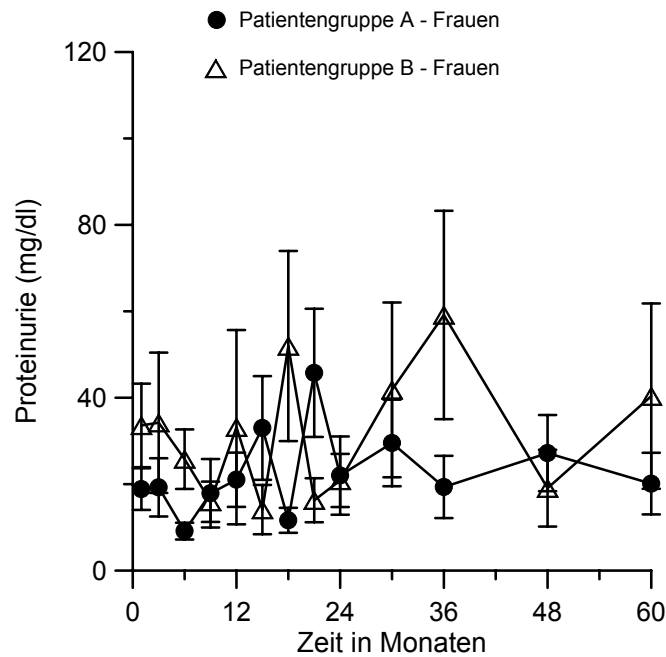


Abb. 10: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren (Stix). Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=49-79$ nierentransplantierten Frauen ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und $n=14-33$ nierentransplantierten Frauen mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.1.1.2.3. Männer vs. Frauen

Ein signifikant unterschiedlicher Kurvenverlauf stellte sich im gruppeninternen Vergleich von Männern und Frauen in Patientengruppe A (ohne Ca^{2+} -Antagonisten) dar. Im Stix-Test über einen Meßzeitraum von fünf Jahren fand sich bei den nierentransplantierten Männern ein signifikant erhöhter Proteinuriewert (siehe Abbildung 11).

Vergleicht man fünf Jahre lang im 24h Sammelurin-Test nierentransplantierte Frauen und Männer der Patientengruppe A (ohne Ca^{2+} -Antagonisten), so zeigt sich der Kurvenverlauf beider Patientengruppen nicht unterschiedlich voneinander (siehe Abbildung 12).

In Patientengruppe B (mit Ca^{2+} -Antagonisten) sind die Kurvenverläufe der Männer und der Frauen im Stix-Test signifikant unterschiedlich voneinander. Die nierentransplantierte Frauengruppe wies über fünf Jahre gemessen einen deutlich geringeren Proteinuriewert als die Männergruppe auf. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt (siehe Abbildung 13).

Der über fünf Jahre erfolgte 24h Sammelurintest bestätigte das Messergebnis in Patientengruppe B (mit Ca^{2+} -Antagonisten) im gruppeninternen Vergleich von nierentransplantierten Männern und Frauen. Die Proteinuriekurve der Männer lag signifikant höher im Vergleich zur Frauengruppe, das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt (siehe Abbildung 14).

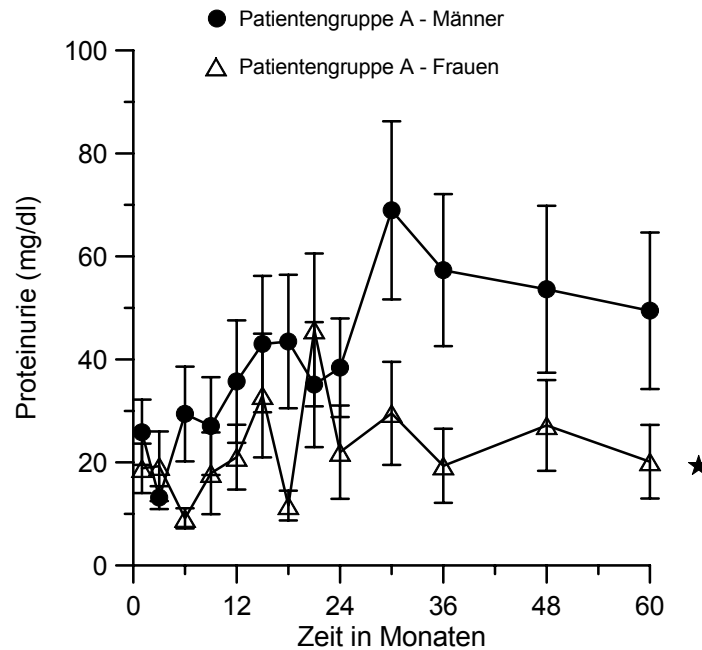


Abb. 11: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=45-86$ Meßwerten (Stix) von nierentransplantierten Männern und $49-79$ Meßwerten (Stix) von nierentransplantierten Frauen ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A). Der Kurvenverlauf der beiden Patientengruppen ist signifikant unterschiedlich (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

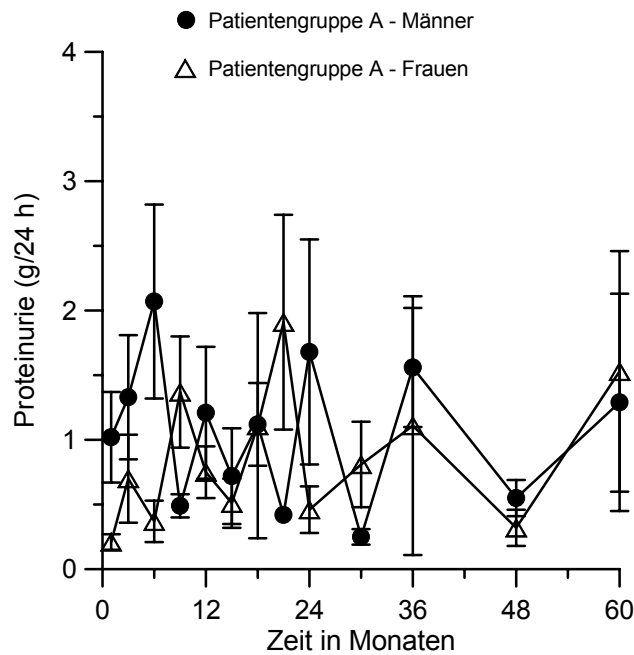


Abb. 12: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=1-11$ Meßwerten (24h Sammelurin) von nierentransplantierten Männern und 4-8 Meßwerten (24h Sammelurin) von nierentransplantierten Frauen ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A). Der Kurvenverlauf der beiden Patientengruppen ist nicht signifikant unterschiedlich.

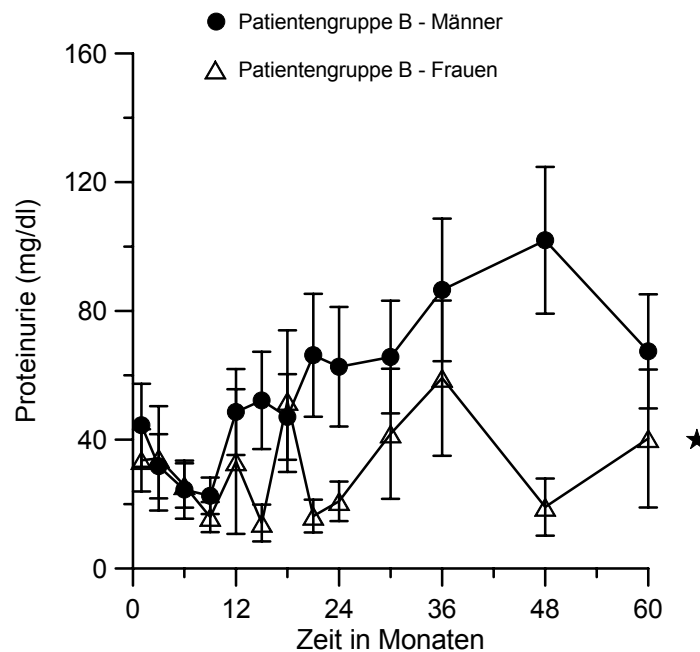


Abb. 13: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=41-72$ Meßwerten (Stix) von nierentransplantierten Männern und 14-33 Meßwerten (Stix) von nierentransplantierten Frauen mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Der Kurvenverlauf der beiden Patientengruppen ist signifikant unterschiedlich (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt.

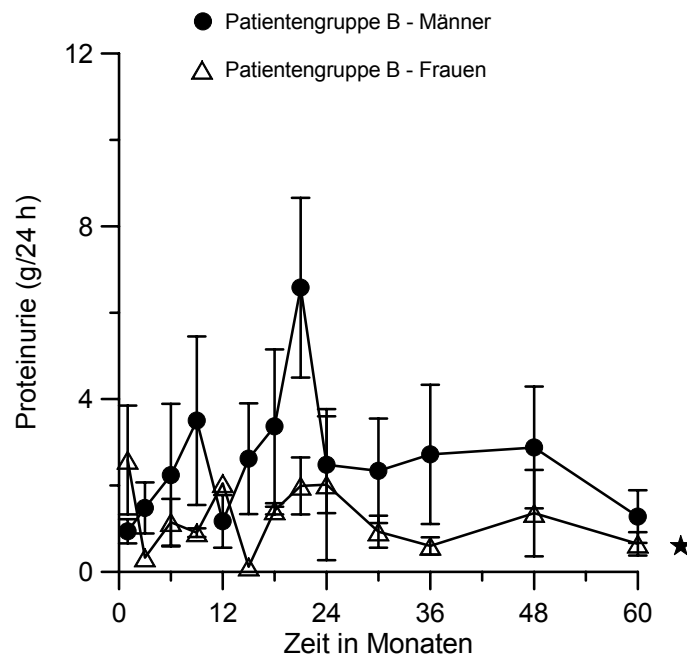


Abb. 14: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=7-12$ Meßwerten (24h Sammelurin) von nieren-transplantierten Männern und 1-7 Meßwerten (24h Sammelurin) von nierentransplantierten Frauen mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Der Kurvenverlauf der beiden Patientengruppen ist signifikant unterschiedlich (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt.

Im Folgenden sind Parameter gelistet, die einen Test auf Covariable zulassen und die einen Bias, also eine systematische Verfälschung, erzeugen können.

4.1.2. Dialysedauer

Die Dialyse (Nierenersatztherapie) ist ein Blutreinigungsverfahren und wird notwendig bei Nierenversagen. Hier werden harnpflichtige Stoffe aus dem Blut entfernt, welche sich im niereninsuffizienten Patienten angesammelt haben, denn die Nieren können ihre Aufgaben, verschiedene Stoffe aus dem Blut zu filtrieren und mit dem Harn auszuscheiden, nicht mehr erfüllen. Ein volles Nierenversagen (Urämie) tritt dann auf, wenn mehr als 90% der Nephrone ausgefallen sind, und ein Überleben des Patienten kann durch eine Dialyse gesichert werden.

Man unterscheidet die Hämodialyse (Blutwäsche) und die Peritonealdialyse (Bauchfelldialyse). Beide Verfahren sind grundsätzlich gleichwertig, wobei die

Hämodialyse häufiger zur Anwendung kommt.

In Abbildung 15 wird der Einfluss der Dialysedauer auf die Patientengruppe A und B untersucht. Hierbei stehen Mittelwerte von Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) denen der Patientengruppe B ohne Ca^{2+} -Antagonisten gegenüber. Die Dialysedauer zwischen beiden Patientengruppen war nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

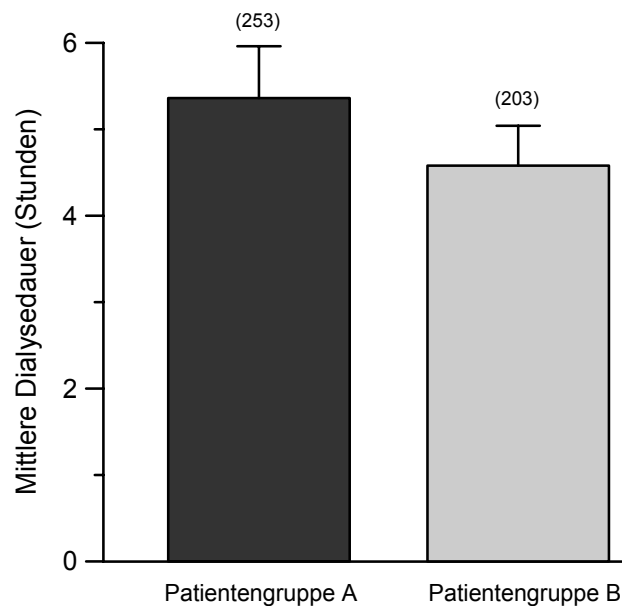


Abb. 15: Einfluß der Dialysedauer auf die Patientengruppen A und B. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=253$ Meßwerten von Nierentransplantierten ohne Ca-Antagonisten (Patientengruppe A) und 203 Meßwerten von Nierentransplantierten mit Ca-Antagonisten (Patientengruppe B). Die Dialysedauer zwischen den beiden Patientengruppen ist nicht signifikant unterschiedlich.

4.1.3. Ischämiezeit

Die Ischämie stellt eine Minderdurchblutung von Gewebe oder eines Organs dar und entsteht durch mangelnde arterielle Blutzufuhr. Eine länger bestehende Ischämie kann im äußersten Fall zu Nekrosen führen.

Abbildung 16 vergleicht den Einfluss der mittleren Ischämiezeit von knapp 20 Stunden auf Patientengruppe A (ohne Ca^{2+} -Antagonisten) und B (mit Ca^{2+} -Antagonisten). Die mittlere Ischämiezeit zwischen beiden nierentransplantierten Patientengruppen war nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

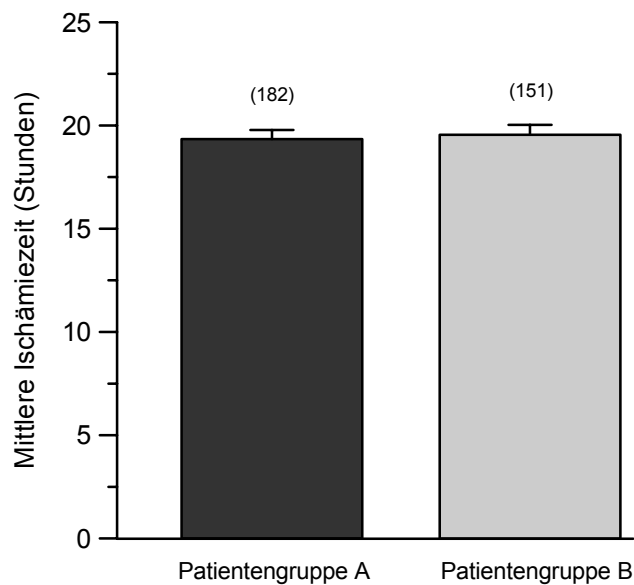


Abb. 16: Einfluß der Ischämiezeit auf die Patientengruppen A und B. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=182 Meßwerten von Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und 151 Meßwerten von Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Ischämiezeit zwischen den beiden Patientengruppen ist nicht signifikant unterschiedlich.

4.1.4. Altersabhängigkeiten

4.1.4.1. Empfängeralter während der Transplantation

Abbildung 17 stellt das ermittelte durchschnittliche Empfängeralter während der Nierentransplantation dar. Bei einem durchschnittlichen Alter von ca. 42 Jahren werden Patientengruppe A (ohne Ca^{2+} -Antagonisten) und Patientengruppe B (mit Ca^{2+} -Antagonisten) verglichen. Die Untersuchung ergab, dass die Altersdifferenz zwischen beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich voneinander war.

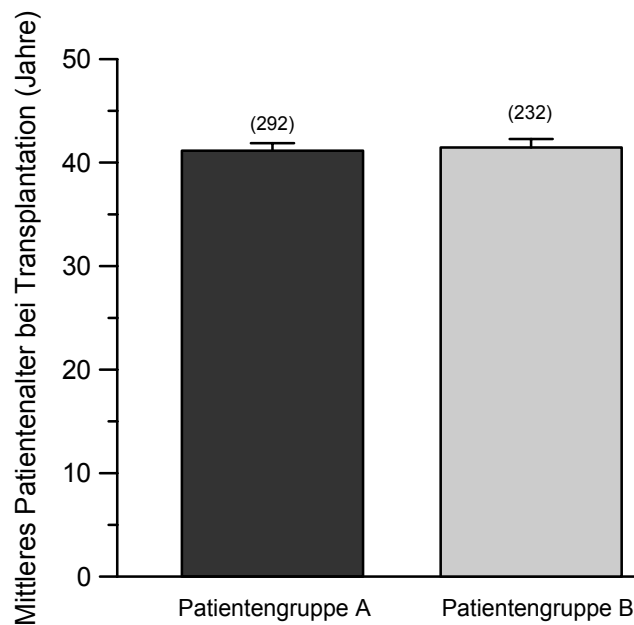


Abb. 17: Einfluß des Patientenalters während der Transplantation auf die Patientengruppen A und B. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=292 Meßwerten von Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und 232 Meßwerten von Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Altersdifferenz zwischen den beiden Patientengruppen ist nicht signifikant unterschiedlich.

4.1.4.2. Spenderalter

Sowohl Patientengruppe A als auch B war mit 33 - 35 Jahren etwa gleich alt, somit bestand keine signifikante Altersdifferenz zwischen den Spendern der beiden Patientengruppen (siehe Abbildung 18).

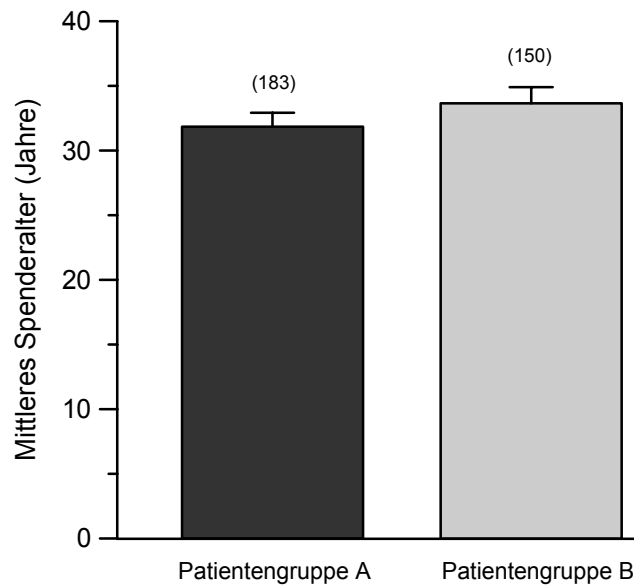


Abb. 18: Einfluß des Spenderalters auf die Patientengruppen A und B. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=183 Meßwerten von Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und 150 Meßwerten von Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Altersdifferenz der Spender zwischen den beiden Patientengruppen war nicht signifikant unterschiedlich.

4.1.5. Blutdruck

Der arterielle Blutdruck des Körpers steigt bis zu einem Maximum, dem systolischen Druck, an und sinkt dann auf ein Minimum, dem diastolischen Druck, ab. Die Aortenklappe ist hierbei geschlossen. Die Normwerte liegen bei 30-40 jährigen Männern und Frauen im systolischen Wert (SBD) bei 110-130 mmHg, der durchschnittliche diastolische Wert (DBD) liegt bei 60-85 mmHg.

Während in Patientengruppe A ohne Ca^{2+} -Antagonisten über einen Zeitraum von fünf Jahren die Werte im oberen Normbereich lagen, zeigte Patientengruppe B (mit Ca^{2+} -Antagonisten) eine signifikante Abweichung im Kurvenverlauf. Hier lagen der SBD mit 145 mmHg und der DBD mit 92 mmHg deutlich über dem Normbereich (siehe Abbildung 19). Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

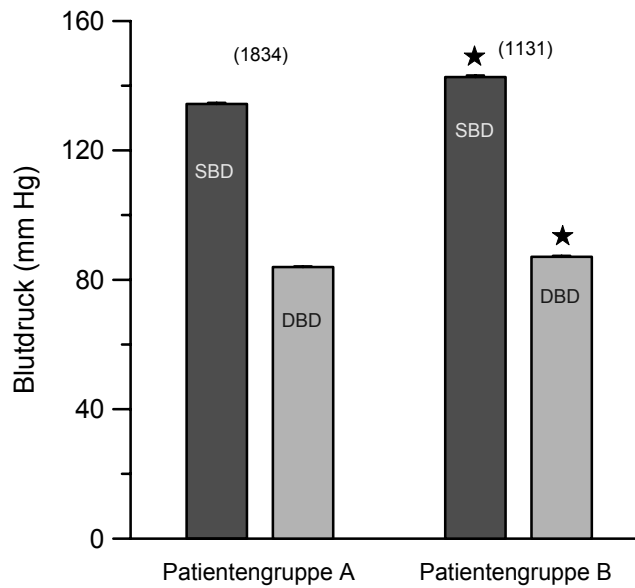


Abb. 19: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf den systolischen (SBD) und diastolischen Blutdruck (DBD) von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=1834$ Meßwerten von 292 Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und 1131 Meßwerten von 232 Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten. Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck war in der Patientengruppe mit Ca^{2+} -Antagonisten signifikant erhöht (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt.

Im gruppeninternen Vergleich zwischen nierentransplantierten Männern und Frauen über fünf Jahre zeigten Frauen in Gruppe A (ohne Ca^{2+} -Antagonisten) gegenüber den Männern einen signifikant erniedrigten systolischen und diastolischen Blutdruck im oberen Normbereich. In Gruppe B (mit Ca^{2+} -Antagonisten) zeigten Männer und Frauen gleichermaßen einen deutlich über dem Normbereich liegenden systolischen und diastolischen Blutdruck. Die Verlaufskurven waren somit sowohl gruppenintern als auch gruppenvergleichend signifikant unterschiedlich, das Signifikanzniveau lag bei $p<0,05$ (siehe Abbildung 20).

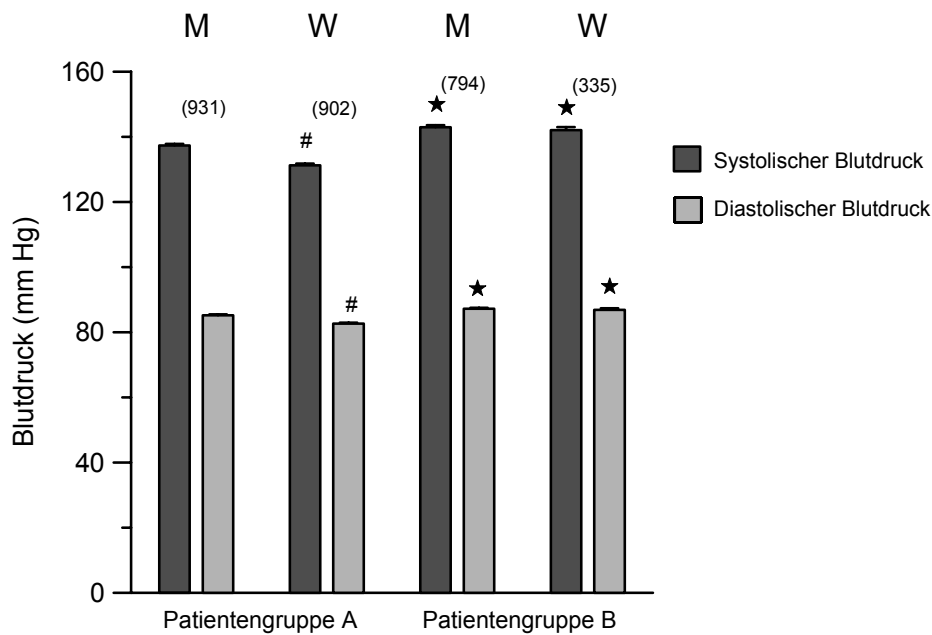


Abb. 20: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf den systolischen (SBD) und diastolischen Blutdruck (DBD) von männlichen und weiblichen Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=931$ Meßwerten von 172 männlichen und $n=902$ Meßwerten von 120 weiblichen Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und 794 Meßwerten von 146 männlichen und $n=335$ Meßwerten von 87 weiblichen Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten. Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck war in der Patientengruppe mit Ca^{2+} -Antagonisten signifikant erhöht (*). In der Patientengruppe A waren auch systolischer und diastolischer Blutdruck der Frauen gegenüber den Männern signifikant erniedrigt, was durch ein # dargestellt ist. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Neben den Ca^{2+} -Antagonisten wurden den Patienten auch noch weitere Antihypertensiva verabreicht, z.B. ACE-Hemmer, Nepresol, α - und β -Blocker. In 171 Fällen wurde gar kein blutdrucksenkendes Mittel verabreicht, in 47 Fällen ausschließlich Ca^{2+} -Antagonisten. Patientengruppe A, die keine Ca^{2+} -Antagonisten bekam, wurde 96mal ein anderes Antihypertensivum, 50mal zwei verschiedene, 20 mal drei unterschiedliche und 3mal vier Antihypertensiva in Kombination verabreicht. Patientengruppe B, die mit Ca^{2+} -Antagonisten behandelt wurde, erhielt 96mal zusätzlich ein weiteres Antihypertensivum, 64mal zwei weitere, 18mal drei und 9mal vier weitere blutdrucksenkende Medikamente. Unabhängig von der Ca^{2+} -Antagonistengabe haben beide Gruppen vergleichbar oft und nicht signifikant unterschiedlich zusätzliche Antihypertensiva bekommen.

4.1.6. Immunsuppressiva (Cyclosporin A)

Das Polypeptid unterdrückt humorale und zelluläre Immunreaktionen, indem es in den T-Zellen die IL-2-Synthese hemmt. Der Vollblutspiegel liegt zwischen 100-400 ng/ml, das entspricht etwa 50-200 ng/ml Plasma.

Patientengruppe A (ohne Ca^{2+} -Antagonisten) als auch Patientengruppe B (mit Ca^{2+} -Antagonisten) reagierte auf die Cyclosporin-Applikation im Vergleich nicht signifikant unterschiedlich. Die Werte waren über einen Zeitraum von fünf Jahren mit ca. 200 ng/ml konstant im oberen Normbereich zu finden (siehe Abbildung 21).

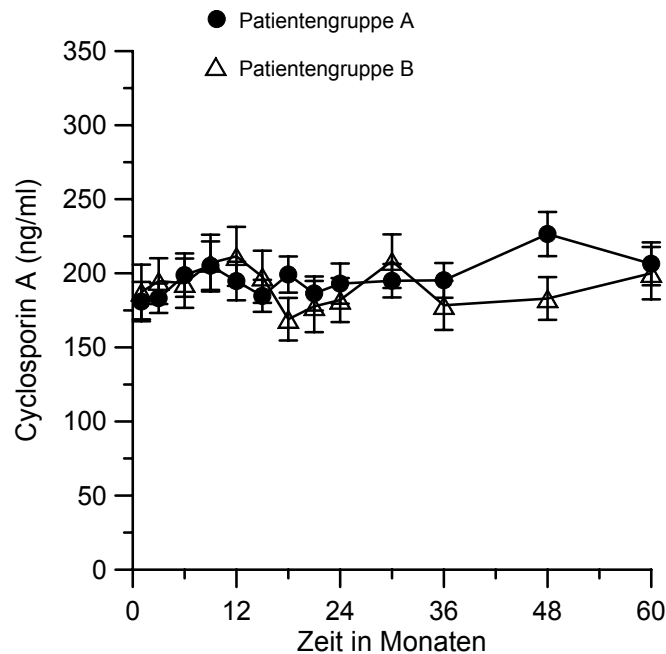


Abb. 21: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Cyclosporin-Applikation über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=182-200$ Meßwerten bei der Patientengruppe A (ohne Ca^{2+} -Antagonisten) und $n=18-29$ Meßwerten bei der Patientengruppe B (mit Ca^{2+} -Antagonisten). Die Verlaufskurven waren nicht signifikant unterschiedlich.

4.2. Blutwerte

4.2.1. Harnsäure

Harnsäure ist das Endprodukt des Purinstoffwechsels. Purine werden mit der Nahrung aufgenommen und als Harnsäure über die Nieren ausgeschieden. In höheren Konzentrationen entstehen Harnsäurekristalle in den Gelenken, was Gicht hervorrufen kann.

Über einen Zeitraum von 60 Monaten lagen die Durchschnittswerte mit 6,75 mg/dl im oberen Normbereich. Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 22).

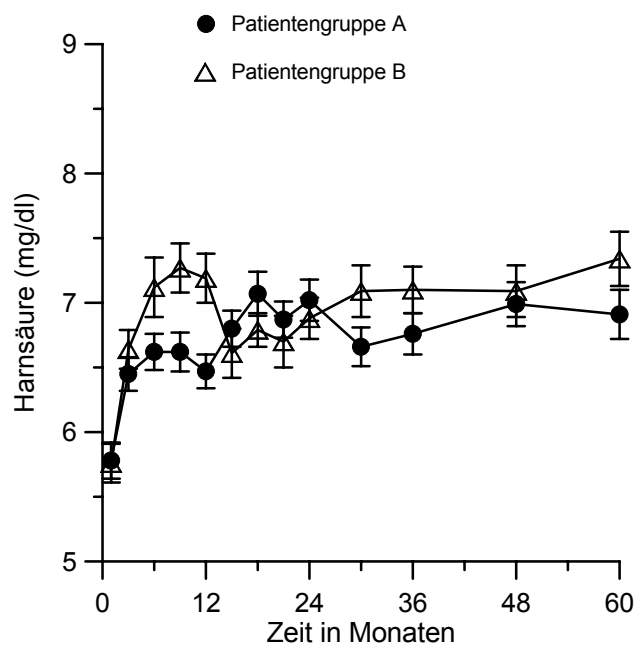


Abb. 22: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Harnsäurewerte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=83-162$ Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und $n=50-102$ Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.2.2. Harnstoff

Harnstoff ist das Hauptendprodukt des Eiweißstoffwechsels und sehr wichtig für die Beurteilung der Nierenfunktion. Aus dem beim Eiweißabbau anfallenden Stickstoff wird in der Leber Ammoniak gebildet, und aus Ammoniak und Kohlendioxyd entsteht Harnstoff. Harnstoff wird über die Nieren filtriert und über diese größtenteils ausgeschieden. Ist die Niere in ihrer Funktion zu mehr als 50% eingeschränkt, steigt der Harnstoffspiegel im Blut an. Die Normwerte im Blut liegen beim gesunden Erwachsenen bei 12-48 mg/dl.

In Patientengruppe A ohne Ca^{2+} -Antagonisten stieg die Harnstoffmenge im Blut von 30 auf 35 mg/dl innerhalb von 60 Monaten an, während Gruppe B mit Ca^{2+} -Antagonisten bei 35 mg/dl in den ersten 30 Monaten lag und danach auf 43 mg/dl bis zu 60 Monaten anstieg. Obwohl beide Gruppen im Normbereich lagen, zeigten die Kurvenverläufe einen signifikanten Unterschied zueinander (siehe Abbildung 23). Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

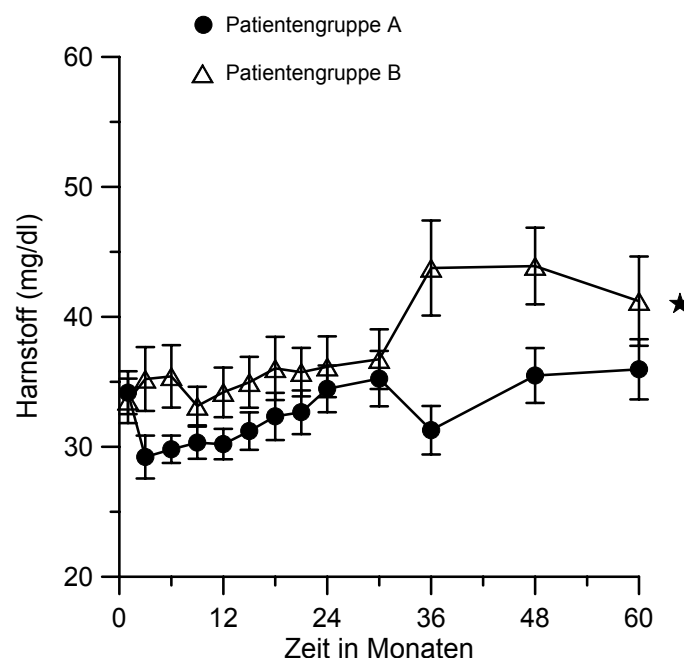


Abb. 23: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Harnstoffwerte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=82-154$ Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und $n=53-101$ Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Der Kurvenverlauf der beiden Patientengruppen ist signifikant unterschiedlich (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

4.2.3. Kreatinin

Kreatin, welches als Kreatinin über die Niere ausgeschieden wird, ist der Energiespeicher im Muskel. Kreatinin wird fast vollständig filtriert und dient durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance der Untersuchung von Nierenfunktionsstörungen und deren Filtrationsrate. Der Normbereich im Blut liegt bei 0,84-1,25 mg/dl und steigt erst an, wenn eine Nierenfunktionsstörung von über 50% vorliegt.

Abbildung 24 zeigt, dass beide nierentransplantierten Patientengruppen über fünf Jahre konstant deutlich über dem Normbereich lagen. Gruppe A ohne Ca^{2+} -Antagonisten wies Werte von 1,5-1,75 mg/dl auf, Gruppe B mit Ca^{2+} -Antagonisten lag zwischen 1,75-2,0 mg/dl. Beide Verlaufskurven waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

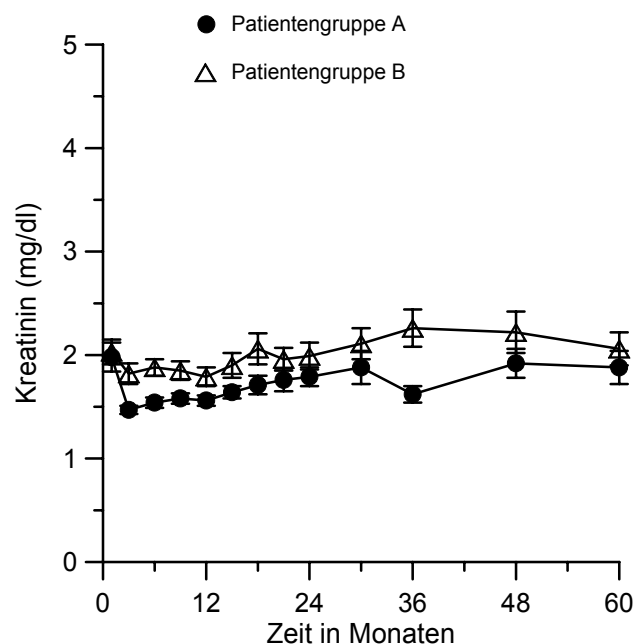


Abb. 24: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Keatininwerte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=87-166$ von Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und $n=54-102$ von Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Der Kurvenverlauf der beiden Patientengruppen ist nicht signifikant unterschiedlich.

4.2.4. K⁺

Das positiv geladene Kation K⁺ ist besonders für die Nerven und Muskeln wichtig. K⁺ regelt den osmotischen Druck in der Zelle, spielt bei Proteinabbau und Kohlenhydratverwertung eine Rolle und steuert die nervale Reizleitung in der Muskulatur. Die Normwerte von K⁺ sind zwischen 3,4 und 4,8 mmol/l zu finden.

Sowohl Patientengruppe A als auch B hatten über 60 Monate einen konstanten Wert von etwa 4,6 mmol/l im oberen Normbereich. Beide Kurvenverläufe zeigen sich nicht signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 25).

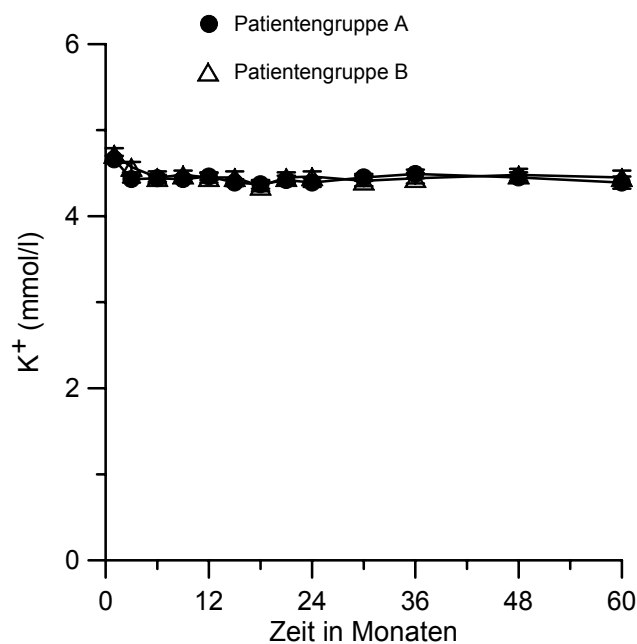


Abb. 25: Einfluß von Ca²⁺-Antagonisten auf die K⁺-Werte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte ± SEM mit n=85-165 von Nierentransplantierten ohne Ca²⁺-Antagonisten (Patientengruppe A) und n=53-103 Nierentransplantierten mit Ca²⁺-Antagonisten (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.2.5. PO_4^{3-}

PO_4^{3-} befindet sich vorwiegend als Hydroxylapatitkristalle ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6$) im Knochen. Das Anion PO_4^{3-} ist intrazellulär 65mal höher konzentriert als extrazellulär und ist ein Baustein zahlreicher wichtiger Moleküle, wie z.B. sekundärer Botenstoffe (u.a. ATP, cAMP). Die Normalwerte im Blut liegen bei 2,7-4,8 mg/dl.

Über eine Zeitspanne von fünf Jahren lagen die Phosphatwerte beider nierentransplantierten Patientengruppen im unteren Normbereich nahezu konstant bei etwa 3,0 mg/dl. Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander (siehe Abbildung 26).

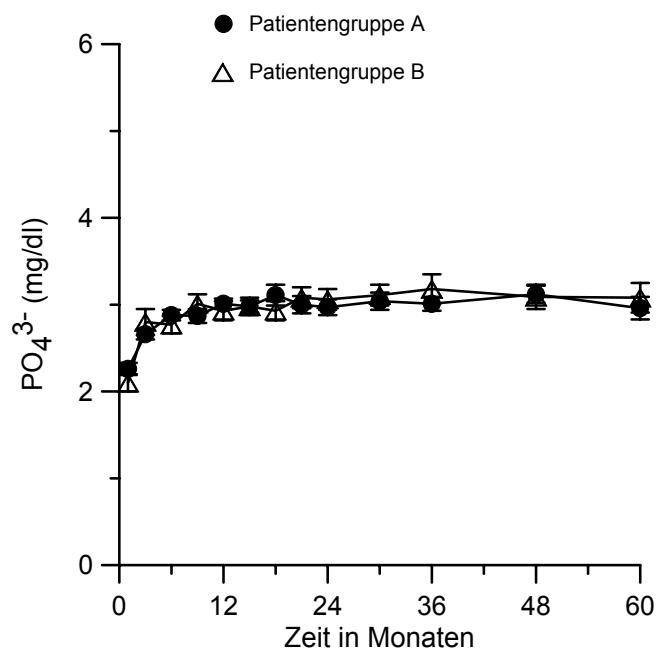


Abb. 26: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die PO_4^{3-} -Werte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=82-162$ von Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und $n=50-103$ von Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.3. Urinwerte

4.3.1. Erythrozyturie

Der Transport von Sauerstoff bzw. Kohlendioxyd ist die Hauptaufgabe der Erythrozyten. Ein wesentlicher Baustein ist Hämoglobin - der rote Blutfarbstoff. Ein Erwachsener hat ca. 25.000 Milliarden Erythrozyten, deren Lebensdauer ca. 120 Tage beträgt.

Während die nierentransplantierte Gruppe A ohne Ca^{2+} -Antagonisten über 60 Monate einen nahezu konstanten Wert zwischen 20-25 Erythrozyten im Urin aufwies, lag Gruppe B mit Ca^{2+} -Antagonisten mit 20 Erythrozyten in den ersten 12 Monaten gleich, verzeichnete ab dann einen Anstieg bis zu 40 Erythrozyten. Die Verlaufskurven beider Gruppen sind signifikant unterschiedlich voneinander. Das Signifikanzniveau liegt bei $p < 0,05$ (siehe Abbildung 27).

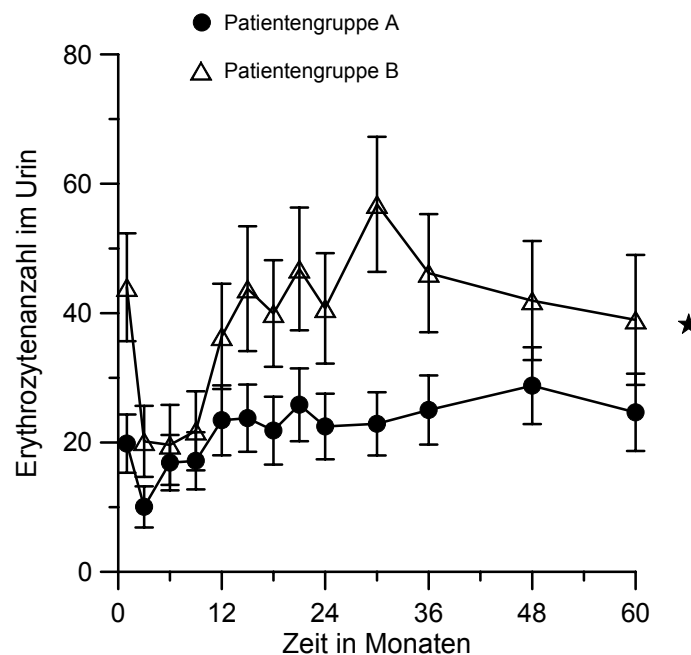


Abb. 27: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Erythrozytenzahl im Urin über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=94-164$ von Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und $n=55-103$ von Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Der Kurvenverlauf der beiden Patientengruppen ist signifikant unterschiedlich (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

4.3.2. Leukozyturie

Hauptaufgabe der weißen Blutkörperchen, auch Leukozyten genannt, ist die unspezifische und spezifische Abwehr von Krankheitserregern. Sie machen Krankheitserreger unschädlich und spielen so eine wesentliche Rolle bei Infektionen, allergischen Reaktionen und Autoimmunkrankheiten. Die Leukozyten werden in Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten eingeteilt.

Abbildung 28 zeigt den Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten im Urin über einen Zeitraum von fünf Jahren. Beide Patientengruppen lagen mit knapp 4 Leukozyten im unteren Normbereich. Die Kurvenverläufe waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

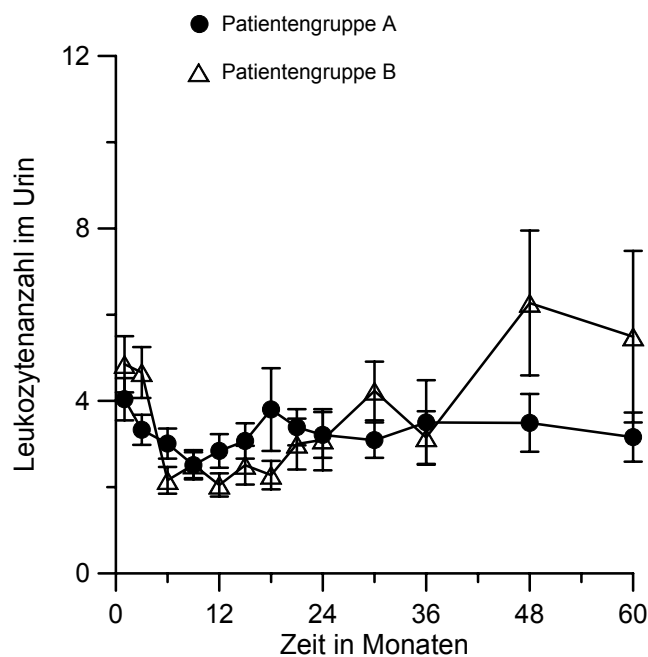


Abb. 28: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Leukozytenanzahl im Urin über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=94-163$ von Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und $n=55-103$ von Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.3.3. Glukose

Der Zuckergehalt im Urin ist 10mal niedriger als im Blut. Die Referenz- und Normwerte eines gesunden Erwachsenen liegen bei <15mg/dl.

In Abbildung 29 wird der Einfluss von Ca^{2+} -Antagonisten auf das Glukoseaufkommen im Urin über einen Zeitraum von fünf Jahren dargestellt. Beide nierentransplantierten Gruppen wiesen mit Mittelwerten von 10-15 mg/dl keine signifikanten Unterschiede auf.

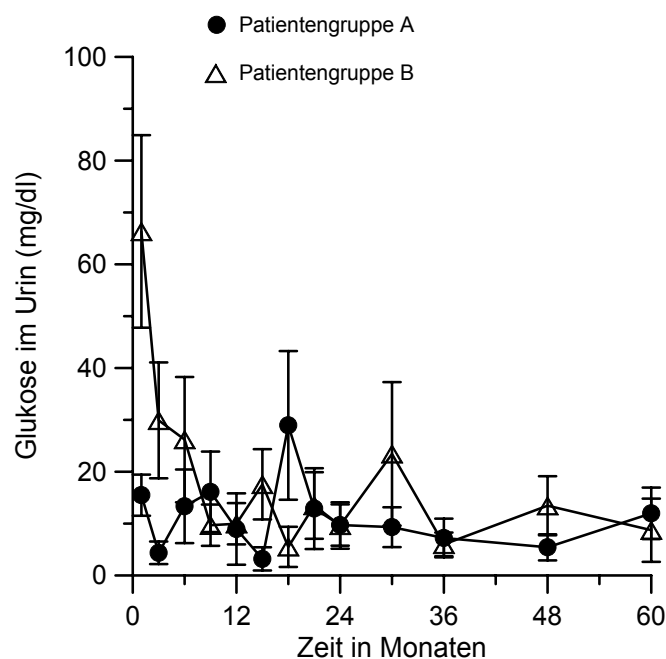


Abb. 29: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf das Glukoseaufkommen im Urin über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=92-161$ von Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und $n=52-102$ von Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.3.4. Kreatinin

Kreatin, welches als Kreatinin über die Niere ausgeschieden wird, ist der Energiespeicher im Muskel. Kreatinin wird fast vollständig filtriert und dient durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance der Untersuchung von Nierenfunktionsstörungen und deren Filtrationsrate. Der Normbereich im Urin ermittelt sich aus folgender Formel: mg/kg x 24h.

Die 24h Sammelurinmessungen des Kreatininspiegels beider Patientengruppen über einen Zeitraum von 5 Jahren lagen im Normbereich. Beide Verlaufskurven waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (Abbildung 30).

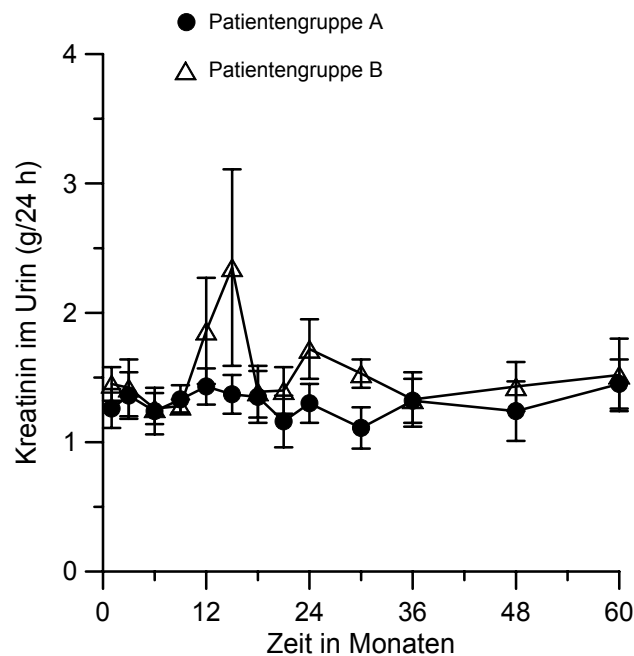


Abb. 30: Einfluß von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Kreatininausscheidung im Urin über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=8-15$ von Nierentransplantierten ohne Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe A) und $n=8-16$ von Nierentransplantierten mit Ca^{2+} -Antagonisten (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.3.5. GFR

Die Patientengruppe A, männlich, hatte einen durchschnittlichen Serumkreatininmittelwert von 1,94 mg/dl und ein mittleres Alter von 41 Jahren. Die Frauen dieser Gruppe hatte einen durchschnittlichen Serumkreatininmittelwert von 1,6 mg/dl und ein mittleres Alter von 40 Jahren.

Die Männer der Patientengruppe B hatten einen durchschnittlichen Serumkreatininwert von 2,0 mg/dl und ein mittleres Alter von 42 Jahren, die Frauen dieser Gruppe einen mittleren Serumkreatininwert von 2,1 mg/dl und waren im Durchschnitt 39 Jahre alt.

Daraus ergibt sich nach der MDRD-Formel eine GFR von:

41 ml/min/1,73 m ²	(Patientengruppe A, männlich)
38 ml/min/1,73 m ²	(Patientengruppe A, weiblich)
39 ml/min/1,73 m ²	(Patientengruppe B, männlich)
30 ml/min/1,73 m ²	(Patientengruppe B, weiblich)

Alle ermittelten Werte für die glomeruläre Filtrationsrate liegen deutlich unter den Normwerten für Gesunde. Jedoch bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den transplantierten Patienten mit Ca²⁺-Antagonisten.

5. Diskussion

In dieser Studie wurden Daten von 357 transplantierten Patienten über 5 Jahre ausgewertet und unter dem Gesichtspunkt analysiert, ob Ca^{2+} -Antagonisten die Überlebensdauer einer transplantierten Niere positiv beeinflussen und als Therapiemedium in der Transplantatmedizin möglicherweise in Betracht kommen können.

Alle Patienten wiesen eine chronische Transplantatnephropathie unterschiedlicher Genese auf, und die zuvor erfolgte Dialyse betrug im Schnitt fünf Jahre. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, davon wurde Patientengruppe A ohne Ca^{2+} -Antagonisten therapiert und Patientengruppe B mit Ca^{2+} -Antagonisten. Patienten mit diagnostiziertem erhöhtem arteriellem Blutdruck unmittelbar nach der Transplantation wurden direkt mit Ca^{2+} -Antagonisten behandelt und so automatisch in die Patientengruppe B mit Ca^{2+} -Antagonisten rekrutiert. Patienten, welche keinen posttransplantativen erhöhten arteriellen Blutdruck aufwiesen, wurden der Gruppe ohne Ca^{2+} -Antagonisten, also Patientengruppe A zugewiesen. Dann wurden über fünf Jahre zur Messung der Nierenleistung verschiedene Parameter erhoben und beide Patientengruppen zum Vergleich gegenübergestellt, um die Wirkungsweise von Ca^{2+} -Antagonisten genau bestimmen zu können.

Die Funktion der Niere kann anhand der Urinmenge, der Urinkonzentration und der Konzentration der harnpflichtigen Substanzen im Blut eingeschätzt werden.

Die allgemeinen Parameter wie Spender- und Empfängeralter, Dialysedauer, Ischämiezeit und der Einfluss von Immunsuppressiva (Cyclosporin A) waren vergleichbar eingestellt und nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

Blutdruck

Ein arterieller Bluthochdruck nach erfolgter Nierentransplantation ist häufig anzutreffen und kommt bei über 50% der erfolgreich transplantierten Patienten vor (Remuzzi und Perico 2002). Die Kombination von Hypertonie und Proteinurie stellt für Nierentransplantierte eine sehr starke Bedrohung mit der Gefahr des Transplantatverlusts dar. Ca^{2+} -Antagonisten waren über Jahre das Mittel der Wahl gegen arterielle Hypertonie in der Nierentransplantatsmedizin (Luke 1991, Curtis 1994, Epstein 1993). Heutzutage werden überwiegend lang wirksame Ca^{2+} -Antagonisten wie Amlodipin eingesetzt. In der Transplantatsmedizin ist die

nephroprotektive arteriell vasodilatatorische Wirkweise der Ca^{2+} -Kanalblocker von Bedeutung, um eine möglichst lange Überlebensdauer und Funktionstüchtigkeit der transplantierten Niere zu erzielen. Amlodipin vermindert sowohl die renale Vasokonstriktion als auch die Hypertonie, welche als Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin A die Behandlung nierentransplanterter Patienten verkomplizieren (Schrama und Koomans 1998).

Insbesondere bei Patienten mit diabetischer Nephropathie zeigten die Ca^{2+} -Antagonisten in Kombination mit den ACE-Hemmern einen positiven Krankheitsverlauf (Deray 1999). Und hier wäre vielleicht auch ein Einsatz für zukünftige Therapieansätze zu suchen. Denn als alleiniges Mittel sind Ca^{2+} -Kanalblocker nicht in der Lage, die Problematik der posttransplantären Hypertonie zu lösen oder auch nur zu verbessern, während eine Kombinationstherapie zusammen mit ACE-Hemmern bessere Ergebnisse liefern könnte. Ca^{2+} -Antagonisten sind auch nicht in der Lage, eine Proteinurie zu therapieren und somit auch kein Mittel, der sich daraus entwickelnden Hypertonie entgegenzuwirken (Epstein 1998). Außerdem wurde in Studien beobachtet, dass kurz wirksame Dihydropyridine im Einsatz gegen eine arterielle Hypertonie viel häufiger zu einem Myokardinfarkt bei Bluthochdruckpatienten führten als bei Patienten mit Diuretika oder β -Blockern im Vergleich (Psaty et al. 1995, Stason 1999). Man sollte ebenso die Tatsache bedenken, dass Dihydropyridine in der Nierentransplantatsmedizin ein ernst zu nehmendes Risiko für ischämische Herzerkrankungen darstellen (Kasiske et al. 2000). Allerdings zeigten jüngste Studien, dass Patienten, welche β -Blocker als Medikament gegen Hypertonie einnahmen, wesentlich häufiger eine *Diabetes mellitus* entwickelten als diejenigen Patienten mit Ca^{2+} -Antagonisten oder ACE-Hemmern (Gress et al. 2000).

In der vorliegenden Studie waren die Gesamtmittelwerte der systolischen und diastolischen Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum signifikant unterschiedlich. Im gruppenunabhängigen geschlechtsspezifischen Vergleich zeigte sich, daß vor allem die Männer signifikant erhöhte Blutdruckwerte gegenüber den Frauen hatten, während im gruppenabhängigen, geschlechtsspezifischen Vergleich sowohl die Frauen als auch die Männer der Patientengruppe B (mit Ca^{2+} -Antagonisten) signifikant erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte hatten. Da beide Patientengruppen mit einer vergleichbaren Anzahl zusätzlicher Antihypertensiva behandelt worden war, läßt sich sagen, daß die Ca^{2+} -Antagonisten

den erhöhten Blutdruck über einen Zeitraum von 5 Jahren nach der Transplantation nicht positiv beeinflussen konnten.

Proteinurie

Die Proteinurie war in der Ca^{2+} -Antagonistengruppe (Patientengruppe B) stets signifikant gegenüber der Patientengruppe A erhöht und lag konstant über den Normwerten, wobei Frauen unabhängig vom Einfluß der Ca^{2+} -Antagonisten grundsätzlich einen um ein Drittel geringeren Proteinuriewert hatten als Männer. Besonders auffällig war das Ergebnis im Zeitverlauf: in der zweiten Hälfte des Fünf-Jahres-Meßzeitraumes stieg die Proteinurie in Patientengruppe B zeitweise sogar um das Doppelte an. Dies bestätigt die 24h Sammelurinmessung.

Im geschlechterspezifischen Vergleich zeigt sich deutlich, daß bei männlichen Empfängern einer transplantierten Niere das Risiko einer chronischen Transplantatnephropathie signifikant höher ist als bei den Frauen.

Daß Männer sowohl bei Blutdruck- als auch bei Proteinurieuntersuchungen als Risikoindikatoren eingestuft werden, ist auch schon in anderen Studien bestätigt worden (Alonso et al. 2004, Diaz et al. 2003, Glassock 2003).

Wie schon bei der Blutdruckuntersuchung haben die Ca^{2+} -Antagonisten in dieser Studie keinen positiven Einfluß auf die Proteinurie der nierentransplantierten Patienten. So ermittelten auch Rump und Mitarbeiter in einer drei Monate nach Nierentransplantation begonnenen Therapie mit Ca^{2+} -Antagonisten nur unveränderte Serumkreatinin- und Proteinuriewerte (Rump et al. 2000). Lediglich Amlodipin konnte gleichsam effizient wie die ACE-Hemmer die Mikroalbuminurie bei *Diabetes mellitus*-Patienten verringern (Velussi et al. 1996). Amlodipin hat allerdings keinen nennenswerten Einfluß auf die Proteinuriewerte bei Cyclosporin A-therapierten Patienten gezeigt (van der Schaaf et al. 1995). Einige Studien empfehlen deshalb eine Kombination von Ca^{2+} -Kanalblockern und ACE-Hemmern, um die erhöhten Proteinuriewerte gezielter senken und eine optimale Nephroprotektion erreichen zu können (Zanchi et al. 1995, Grekas et al. 1996).

Kreatinin

Ein wichtiger Anzeiger für die Nierenfunktion ist das Kreatinin und einfach zu messen. Durch die Ermittlung der Kreatinin-Clearance lassen sich schnell Aussagen über die GFR erstellen und Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit der Nieren

ziehen. Das Serumkreatinin steigt allerdings erst an, wenn eine Funktionsschädigung der Niere von über 50% vorliegt.

Es besteht einen enger Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion des ersten Jahres und chronischer Transplantatdysfunktion bzw. der Überlebensrate des Transplantates (Hariharan et al. 2002). So war das Drei-Jahres-Transplantatüberleben bei Patienten, deren Werte 6 bzw. 12 Monate nach Transplantation über 1,5 mg/dl lagen, signifikant niedriger (80,7% bzw. 83%) als bei Patienten mit Werten unter 1,5 mg/dl (91,5% bzw. 94,7%) (Hariharan et al. 2002). Eine weitere Analyse ergab, dass eine verminderte Kreatinin-Clearance (50 ml/min) in den ersten 30 Tagen nach Transplantation zu einer Zunahme des jährlichen Risikos für einen Transplantatverlust um 13% führte. In der vorliegenden Studie schwankten die Serumkreatininwerte über die gesamte Zeitdauer von 60 Monaten zwischen 1,5 und 2,0 mg/dl, also erheblich über dem Normwert. Dies traf für Patientengruppe A und B gleichermaßen zu. Die daraus ermittelte GFR zeigt eindeutig zu niedrige Werte für beide Patientengruppen auf, was auf eine deutlich eingeschränkte Leistungsfähigkeiten der transplantierten Nieren schließen lässt.

K⁺- und PO₄³⁻-Haushalt

K⁺- und PO₄³⁻-Haushalt und die Ausprägung einer Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie sind Anzeiger für ein angehendes Nierenversagen (Sirmon und Kirkpatrick 1990, Chambers 1987). In dieser Studie waren jedoch sowohl die K⁺- als auch die PO₄³⁻-Werte unauffällig und zwischen den Patientengruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht signifikant unterschiedlich.

Harnstoff und Harnsäure

Der Anstieg der Harnstoff- und Harnsäurekonzentration im Serum ist ein Indikator für eine eingeschränkte Filtrationsleistung der Niere. Allerdings steigt der Harnstoffspiegel erst bei einer Funktionseinschränkung von 50-70% der Niere im Blut an.

Während die Harnsäurewerte unauffällig waren, zeigte die Patientengruppe B signifikant erhöhte Harnstoffwerte, was erneut auf eine deutliche hypertoniebedingte Funktionseinschränkung schließen lässt.

Glukose

Glukose wird zu nahezu 100% im proximalen Tubulus rückresorbiert, und wenn kein

Transport- oder Tubulusschaden vorliegt, sollte auch nahezu keine Glukose im Urin meßbar sein (Brown 2000). Die Glukosewerte beider Patientengruppen waren nicht signifikant unterschiedlich und lagen im Normbereich. Es gibt auch keinerlei Anzeichen für eine sich entwickelnde Glukosurie oder einen *Diabetes mellitus*, wie er durch den Einsatz von β -Blockern beschrieben worden ist (Gress et al. 2000).

Erythrozyturie und Leukozyturie

Die Zahl der Erythrozyten im Urin stieg bei der Ca^{2+} -Antagonistengruppe nach zwölf Monaten deutlich an und wies einen signifikant unterschiedlichen Kurvenverlauf verglichen mit Patientengruppe B ohne Ca^{2+} -Antagonisten auf.

Die Verlaufskurven der Leukozyten im Urin beider Gruppen waren zwar nicht signifikant unterschiedlich, allerdings wurde in der Ca^{2+} -Antagonistengruppe nach 36 Monaten ein deutlicher Anstieg der Leukozytenzahl gemessen. Da nun Patientengruppe B erhöhte Werte im Bereich der Erythrozyten- und Leukozytenzahl und des Harnstoffes aufweist, kann hier von einer Polyglobulie bzw. absoluten Polyglobulie, sprich Erythrozytose ausgegangen werden.

Cyclosporin

Den Calciumkanalblockern wird neben ihren blutdrucksenkenden Eigenschaften auch zugesprochen, der nierentoxischen Wirkung des Cyclosporin A entgegenzuwirken (Baroletti et al. 2003) und akute nekrotische Veränderungen am Tubulus vorzubeugen (Wagner et al. 1987). In der hier vorgestellten Studie waren Patientengruppe A (ohne Ca^{2+} -Antagonisten) und die hypertoniebelastete Patientengruppe B (mit Ca^{2+} -Antagonisten) über 60 Monate in wichtigen Parametern signifikant unterschiedlich zueinander. Vor allem hat die Gabe der Ca^{2+} -Antagonisten über den 5-Jahreszeitraum nach Transplantation nicht zu der erwünschten Verbesserung der Proteinurie oder der Reduktion der Hypertonie geführt.

Mit der Einführung von Cyclosporin A als immunsuppressive Therapie nach einer Nierentransplantation konnte die Überlebensrate des Spenderorgans deutlich verbessert und verlängert werden. Allerdings erhöhte sich gleichzeitig auch die an Hypertonie erkrankte Patientenzahl auf etwa 70% (Schrama und Koomans 1998). In einigen Fällen wurde ein rapid progressives Nierenversagen mit hämolytischer Urämie und afferenter arterieller Endothelitis festgestellt (Fogo et al. 1990, Van Buren et al.

1985). In einer anderen Studie löste Cyclosporin A ein chronisch progressives Nierenversagen aus (Merion 1984). Die Auswirkungen von Cyclosporin A sind abhängig von der Höhe der Dosierung und zeigen sich in der Regel chronisch progressiv. Ca^{2+} -Kanalblocker können hierbei die negativen Nebenwirkungen von Cyclosporin A positiv beeinflussen (Zanchi et al. 1995).

Insgesamt ist der Nutzen von Ca^{2+} -Kanalblockern als einziges Medikament zur Senkung des Bluthochdruckes umstritten (Nigbor und Lewis 2003), obwohl sie im Gegensatz zu anderen Substanzen wie den β -Blockern oder Diuretika der nierentoxischen Wirkung entgegenwirken können (Baroletti et al. 2003) und dadurch akute nekrotische Veränderungen am Tubulus verhindern (Wagner et al. 1987). Unsere Untersuchung zeigt, dass die Ca^{2+} -Kanalblocker über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren sicher eingesetzt werden können. Somit haben sie ihren festen Platz in der Kombinationstherapie, wenn die Behandlung mit anderen Präparaten nicht zu einer ausreichenden Blutdrucksenkung führt.

6. Literatur

Almond PS, Matas A, Gillingham H, Dunn DL, Payne WD, Gores P, Gruessner R, Najarian JS

Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients.
Transpl 1993;55:752-757.

Alonso A, Oliver J, Grupo Espanol de Estudio de la Nefropatia Cronica del Transplante

Causes of death and mortality risk factors.
Nephrol Dial Transpl 2004;19:iii8-iii10.

Aull MJ

Chronic allograft nephropathy: pathogenesis and management of an important posttransplant complication.
Prog Transplant 2004;14:82-88.

Baroletti SA, Gabardi S, Magee CC, Milford EL

Calcium channel blockers as the treatment of choice for hypertension in renal transplant recipients: fact or fiction.
Pharmacotherapy 2003;23:788-801.

Becker BN, Odorico JS, Becker YT, Levenson G et al.

Peripheral vascular disease and renal transplant artery stenosis: a reappraisal of transplant renovascular disease.
Clin Transplant 1999;13:349-355.

Benigni A, Bruzzi I, Mister M, Azzolini N, Gaspari F, Perico N, Gotti E, Bertani T, Remuzzi G

Nature and mediators of renal lesions in kidney transplant patients given cyclosporine for more than one year.
Kidney Int. 1999;55:674-685.

Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM
Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy.
Kidney Int 1996;50:1089-1100.

Birx DL, Berger M, Fleisher TA
The interference of T cell activation by calcium channel blocking agents.
J Immunol 1984;133:2904-2909.

Bloom ITM, Bentley FR, Garrison RN
Acute cyclosporine-induced renal vasoconstriction is mediated by endothelin-1.
Surgery 1993;114:480-487.

Brenner BM
Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease.
Kidney Int 1983;23:647-655.

Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ
Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis.
N Engl J Med 2002;347:103-109.

Brown GK
Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency.
J Inherit Metab Dis 2000;23:237-246.

Buell JF, Gross TJ, Woodle ES
Malignancy after transplantation.
Transplantation 2005;80:272-274.

Bunchman TE, Brookshire CA
Cyclosporine-induced synthesis of endothelin by cultured human endothelial cells.
J Clin Invest 1991;88:310-314.

Chambers JK

Fluid and electrolyte problems in renal and urologic disorders.

Nurs Clin North Am 1987;22:815-826.

Cohen G, Galbraith C

General health management and long-term care of the renal transplant recipient.

Am J Kidney Dis 2001;38:10-24.

Cosio FG, Pelletier RP, Falkenhain ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Ferguson RM

Impact of acute rejection and early allograft function on renal allograft survival.

Transplantation 1997;63:1611-1615.

Cosio FG, Pelletier RP, Pesavento TE, Henry ML, Ferguson RM, Mitchell L, Lemeshow S

Elevated blood pressure predicts the risk of acute rejection in renal allograft recipients.

Kidney Int 2001;59:1158-1164.

Cosio FG, Pelletier RP, Sedmark DD, Pesavento TE, Henry ML, Ferguson RM

Renal allograft survival following acute rejection correlates with blood pressure levels and histopathology.

Kidney Int 1999;56:1912-1919.

Couser WG

New insights into mechanisms of immune glomerular injury.

West J Med 1994;160:440-446.

Curtis JJ

Hypertension following kidney transplantation.

AmJ Kidney Dis 1994;23:471-475.

Curtis JJ

Hypertensinogenic mechanism of the calcineurin inhibitors.

Curr Hypertens Rep 2002;4:377-380.

Danovitch GM

Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. In: Handbook of Kidney Transplantation, 4th Ed., Danovitch GM., Philadelphia 2005; 4:72-135.

Deray G

Nephro-protective effect of calcium antagonists.

Presse Med 1999;28:1667-1670.

Diaz JM, Sainz Z, Guirado LL, Ortiz-Herbener F, Picazo M, Garcia-Camin R, Palou J, Alacaraz A, Sola R

Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation.

Transplant Proc 2003;35:1722-1724.

Dikow R, Zeier M, Ritz E

Hypertension after renal transplantation.

Minerva Urol Nefrol 2003;5:101-109.

El-Agroudi AE, Bakr MA, Hassan NA, Ismail AM, Ali-El-Dein B, Shebab-El-Dein AB, Ghoneim MA

Characteristics of long-term live-donor renal allograft survivors.

Am J Nephrol 2003;23:165-171.

Epstein M

Calcium antagonists and the kidney. Implications for renal protection.

Am J Hypertens 1993;6:251-259.

Epstein M

Calcium antagonists and renal diseases.

Kidney Int 1998;54:1771-1784.

Fernandez-Fresdeno G, Palomar R, Escallada R, Martin de Francisco AL, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, Sanz de Castro S, Ruiz JC, Rodrigo E, Arias M
Hypertension and long-term renal allograft survival: effect of early glomerular filtration rate.

Nephrol Dial Transplant 2001;16:105-109.

Fernandez-Vega F, Tejada F, Baltar J, Laures A, Gomez E, Alvarez J
Ambulatory blood pressure after renal transplantation.

Nephrol Dial Transplant 2001;16:110-113.

First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A
Hypertension after renal transplantation.

J Am Soc Nephrol 1994;4:30-36.

Fischereder M und Kretzler M

New immunosuppressive strategies in renal transplant recipients.

J Nephrol 2004;17:9-18.

Fogo A, Hakim RC, Sugiura M, Inagami T, Kon V

Severe endothelial injury in a renal transplant patient receiving cyclosporine.

Transplantation 1990;49:1190-1192.

Gallego MJ, Zoja C, Morigi M, Micheletti G, Imberti B, Foppolo M et al.

Cyclosporine enhances leukocyte adhesion to vascular endothelium under physiologic flow conditions.

Am J Kidney Dis 1996;28:23-31.

Glasscock RJ

Diagnosis and natural course of membranous nephropathy.

Semin Nephrol 2003;23:324-332.

Grekas D, Dioudis C, Kalevrosoglou I, Alivanis P, Derveniotis V, Tourkantonis A
Renal hemodynamics in hypertensive renal allograft recipients : effects of calcium antagonists and ACE inhibitors.
Kidney Int 1996;55:97-100.

Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al.
Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus.
N Engl J Med 2000;342:905-912.

Halloran PF, Melk A, Barth C
Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence.
J Am Soc Nephrol 1999;10:167-181.

Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D
Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996.
N Engl J Med 2000;342:605-612.

Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS et al.
Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival.
Kidney Int 2002;62:311-318.

Herold G et al.
Nierentransplantation (NTX). In : Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung, 1st Ed., Herold G et al., Köln 2005;1:547-548.

Joosten SA, Van Kooten C, Paul LC
Pathogenesis of chronic allograft rejection.
Transplant Int 2003;16:137-145.

Kamar N, Allard J, Ader JL, Rostaing L
Cyclosporine-A-based immunosuppression and renal functional reserve in organ-transplant patients.
Transplant Proc 2004;36:248-250.

Karrer A

Todesursachen bei nierentransplantierten Patienten.

Dissertation Tübingen 1991.

Kasiske BL, Vasquez MA, Harmon WE et al.

Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients.

J Am Soc Nephrol 2000;11:1-86.

Kessler M, Hestin D, Mayeux D et al.

Factors predisposing to post-renal transplant erythrocytosis. A prospective matched-pair control study.

Clin Nephrol 1996;45:83-89.

Kon V, Sugiura M, Inagami T, Harvie BR, Ichikawa I, Hoover R

Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction.

Kidney Int 1990;37:1487-1491.

Koziak K, Rell K, Lao M et al.

Does erythropoietin production after renal transplantation depend on the type of immunosuppression?

Nephron 1995;71:236-237.

Lethonen SR, Taskinen EI, Isoniemi HM

Histological alterations in implant and one-year protocol biopsy specimens of renal allografts.

Transplantation 2001;72:1138-44.

Luke RG

Pathophysiology and treatment of posttransplant hypertension.

J Am Soc Nephrol 1991;2:37-44.

Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI

Arterial hypertension and renal allograft survival.

JAMA 2000;283:633-638.

Matas AJ

Chronic rejection – definition and correlates.

Clin Transplant 1994;8:162-167.

McCulloch TA, Harper SJ, Donnelly PK et al.

Influence of nifedipine on interstitial fibrosis in renal transplant allografts treated with cyclosporin A.

J Clin Pathol 1994;47:839-842.

Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, PUNCH JD, Leichtman AD, Kaplan B

Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era.

Transplantation 2000;70:1098-1100.

Merion RM, White DJG, Thiru S, Evans DB, Calne RY

Cyclosporine: five years' experience in cadaveric renal transplantation.

N Engl J Med 1984;310:148-154.

Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F

The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity.

Kidney Int 1995;52:63-69.

Morozumi K, Thiel G, Gudat F, Mihatsch MJ

Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriolopathy after discontinuation of cyclosporine in patients with renal allografts.

Transplant Proc 1993;25:537-539.

Myers BD, Newton L, Boshkos C, Macoviak JA, First WH, Derby GC, Perltroth MG, Sibley RK

Chronic injury of human renal microvessels with low-dose cyclosporine therapy.

Transplantation 1988;46:694-703.

Nangaku M

Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure.

Int Med 2004;43:9-17.

Nigbor DA, Lewis JB

Use of calcium antagonists in renal patients: therapeutic benefit or medical malpractice?

Curr Hypertens Rep 2003;5:430-436.

Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtmann AB, Agogdoa LY, Port FK

Long-term survival in renal transplant recipients with graft function.

Kidney Int 2000;57:307-313. (A)

Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, Wolfe RA, Agodoa LY, Kaplan B

Mycophenolate Mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection.

Transplantation 2000;69:2405-2409. (B)

Opelz G

Col24h Sammeluritative Transplant Study – 10 Year Report.

Transpl Proc 1992;24:2342-2355.

Opelz G

Impact of HLA compatibility on survival of kidney transplants from unrelated live donors.

Transplantation 1997;64:1473-1475.

Opelz G, Wujciak T, Ritz E

Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Col24h Sammeluritative Transplant Study.

Kidney Int 1998;53:217-222.

Palmer BF, Dawidson I, Sagalowsky A et al.

Improved outcome of cadaveric renal transplantation due to calcium channel blockers.

Transplantation 1991;52:640-645.

Peddi VR, Schroeder TJ, Weiskittel P, First MR

Graft outcome in patients with biopsy-proven chronic renal allograft rejection.

Transpl Proc 1991;31:1308-1309.

Perazella M, McPhedran P, Kliger A et al.

Enalapril treatment of posttransplant erythrocytosis: Efficacy independent of circulating erythropoietin levels.

Am J Kidney Dis 1995;26:495-500.

Pichlmayr R, Bunzendahl H, Lauchart W

Der Verlauf nach Nierentransplantation. In: Allgemeine und spezielle Operationslehre,

Transplantatchirurgie. 3rd Ed., Pichlmayr R., Springer Berlin 1981;3:595-686.

Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al.

The risk of myocardial infarction associated with anti-hypertensive drug therapies.

JAMA 1995;274:620-625.

Qin YL, Yu DY, Wei Q

Function and structure of recombinant single chain calcineurin.

Biochem Biophys Res Commun 2003;308:87-93.

Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Croker BP, Demetris AJ,

Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P et al.

The Banff 97 working classification of renal allograft pathology.

Kidney Int 1999;55:713-723.

Rahman G, Feehally J, Elliot H et al.

Haemodynamic effects of amlodipine and nifedipine in renal transplant recipients.

Nephrol Dial Transplant 1998;26:12-2616.

Rahn KH, Barenbrock M, Fritschka E et al.

Effect of nitrendipine on renal function in renal-transplant patients treated with cyclosporine: a randomised trial.

Lancet 1999;354:1415-1420.

Remuzzi G, Perico N

Routine renin-angiotensin system blockade in renal transplantation?

Curr Opin Nephrol Hypertens 2002;11:1-10.

Renal transplantation: Access and outcomes

United States Renal Data System.

Am J Kidney Dis 1998;32:89-97.

Rodicio JL

Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: long-term trial in renal transplantation patients.

J Cardiovasc Pharmacol 2003;35:7-11.

Ruggenenti P, Perico N, Mosconi L et al.

Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion.

Kidney Int 1993;43:706-711.

Rump LC, Oberhauser V, Schwertfeger E, Speidel L, Zimmerhackl L, Kirste G, Grotz W

Dihydropyridine calcium antagonists and renal function in hypertensive kidney transplant recipients.

J Hypertens 2000;18:1115-1119.

Schrama YC, Koomans HA

Interactions of cyclosporine A and amlodipine: blood cyclosporine A levels, hypertension and kidney function.

J Hypertens 1998;16:33-38.

Schweitzer EJ, Matas AJ, Gillingham KJ et al.

Causes of renal allograft loss: progress in the 1980s, challenges for the 1990s.

Ann Surg 1991;214:679-688.

Sirmon MD und Kirkpatrick WG

Acute renal failure. What to do until the nephrologist comes.

Postgrad Med 1990;87:55-62.

Solez K, Vincenti F, Filo RS

Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group.

Transplantation 1998;66:1736-1740.

Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D et al.

Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis.

Hypertension 1999;33:24-31.

Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L

Cyclosporine-induced hypertension: incidences, pathogenesis and management.

Drug Saf 1999;20:437-449.

Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, Wilson DJ, Schwartz LL, Augustine JE, Raymer JM, Romero JC, Wiesner RH, Krom RA

Cyclosporine-induced hypertension after transplantation.

Mayo Clin Proc 1994;69:1182-1193.

Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, Schwartz L, Augustine JE

Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors.

Liver Transpl 2000;6:521-530.

The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.

Arch Intern Med 1997;157:2413-2446.

Tylicki L, Habicht A, Watschinger B, Horl WH
Treatment of hypertension in renal transplant recipients.
Curr Opin Urol 2003;13:91-98.

Van Buren D, Van Buren CT, Flechner SM, Maddox AM, Verani R, Kahan BD
De novo haemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients immunosuppressed
with cyclosporine.
Surgery 1985;98:54-62.

Van der Schaaf MR, Hene RJ, Floor M, Blankestijn PJ, Koomans HA
Hypertension after renal transplantation. Calcium channel or converting enzyme
blockade?
Hypertension 1995;25:77-81.

Vazquez MA
Chronic rejection of renal transplants: new clinical insights.
Am J Med Sci 2000;320:43-58.

Velussi M, Brocco E, Frigato F et al.
Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM
patients.
Diabetes 1996;45:216-222.

Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE
Posttransplant erythrocytosis.
Kidney Int 2003;63 :1187-94.

Wagner K, Albrecht S, Neumayer HH
Prevention of post transplant acute tubular necrosis by the calcium antagonist
diltiazem: a prospective randomized study.
Am J Nephrol 1987;7:287-291.

Wagner K, Henkel M, Heinemeyer G, Neumayer HH
Interaction of calcium blockers and cyclosporine.
Transplantation Proc 1988;20:561-568.

World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the
Management of Hypertension. Guidelines subcommittee.
J Hyperten 1999;17:151-83.

Zanchi A, Brunner HR, Waeber B, Burnier M
Renal haemodynamic and protective effects of calcium antagonists in hypertension.
J Hypertens 1995;13:1363-1375.

Zeier M, Dikow R, Ritz E
Blood pressure after renal transplantation.
Ann Transplant 2001;6:21-24.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung prüfte in einer fünf Jahre dauernden monozentrischen Studie mit 357 Patienten am Universitätsklinikum Münster (Westfalen) den Einfluss von Ca^{2+} -Antagonisten auf die Überlebensdauer eines Nierentransplantates.

Hierzu wurden zwei Gruppen gebildet, wobei eine der beiden Gruppen, in welcher die Patienten direkt nach der Transplantation eine arterielle Hypertonie entwickelten, mit Ca^{2+} -Antagonisten behandelt wurde. Unter Berücksichtigung verschiedener Parameter wurden zahlreiche Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt, um zu zeigen, welche Wirkweise die Ca^{2+} -Antagonisten im einzelnen auf das Transplantat ausüben. Kernpunkt dieser Untersuchung war die Frage, ob Ca^{2+} -Antagonisten durch ihre blutdrucksenkenden Eigenschaften die Transplantatüberlebensdauer verbessern können. Denn ein Hauptproblem bei der Nierentransplantation ist schließlich die arterielle Hypertonie als Folge der nephrotoxischen Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin A.

Es zeigte sich, dass Ca^{2+} -Antagonisten als alleiniges Therapiemittel gegen arterielle Hypertonie nicht geeignet sind, da sich über den gesamten Untersuchungszeitraum weder die Proteinuriewerte verbessert haben, noch konnten die signifikant unterschiedlichen Blutdruckwerte zwischen den beiden Patientengruppen eingestellt werden. Auch wiesen die signifikant erhöhten Harnstoffwerte auf eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion und die deutlich erhöhten Erythrozytenwerte im Urin auf eine Erythrozytose hin, was wiederum auf eine Nierenschädigung schließen lässt. Insgesamt ist der Nutzen von Ca^{2+} -Kanalblockern als einziges Medikament zur Senkung des Bluthochdruckes umstritten. Eine Blutdrucksenkung mithilfe von Ca^{2+} -Antagonisten trat nicht ein, auch konnte die Überlebensdauer der Nierentransplantate nicht verbessert werden. Als Kombinationstherapie jedoch sind Ca^{2+} -Kanalblocker vielleicht geeignet, wenn die Behandlung mit anderen Präparaten nicht zu einer ausreichenden Blutdrucksenkung führt.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Zeit der Erstellung der Dissertation moralisch und tatkräftig unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Hohage, dem Leiter des Nephrologischen Zentrums Emsland für die Überlassung des Themas und die fachliche Betreuung und Beratung. Er war mir bei der Erstellung der Arbeit eine große Hilfe.

Herrn Dr. Hirsch möchte ich herzlich danken, der mir bei Bedarf jederzeit als Ansprechpartner zur Verfügung stand und mit hilfreichen Ratschlägen sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Mein Dank gilt überdies meinem Lebensgefährten Wolfgang Eisenhauer für seine unermüdliche Diskussionsbereitschaft und Motivation, diese Arbeit fertig zu stellen.

Gedankt sei nicht zuletzt meinen Eltern und meinem Bruder Bernd, die mir zu allen Zeiten Beistand leisten, wenn ich sie brauche.

Lebenslauf