

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik D
des Universitätsklinikums Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Pavenstädt -

**Einfluss des Blutdrucks auf die Nierentransplantatfunktion –
Longitudinalstudie über 15 Jahre an 887 nierentransplantierten
Patienten**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:
Lena Trappe

aus Oelde
2010

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Fr. Priv.-Doz. Dr. med. Uta Hillebrand

2. Berichterstatter: Hr. Priv.-Doz. Dr. Daniel Palmes

Tag der mündlichen Prüfung: 28.09.2010

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik D
des Universitätsklinikums Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Pavenstädt -
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Uta Hillebrand
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Palmes

Zusammenfassung

Einfluss des Blutdrucks auf die Nierentransplantatfunktion – Longitudinalstudie
über 15 Jahre an 887 nierentransplantierten Patienten

Lena Trappe

Die Posttransplantations-Hypertonie (PTHTN) ist eine häufige Komplikation nach Nierentransplantationen und gilt als limitierender Faktor für das Langzeit-Transplantatüberleben. Ob die in den K/DOQI-Kriterien geforderte strenge Blutdruckeinstellung von <130/80 mmHg einen positiven Effekt auf das Langzeit-Transplantatüberleben hat, konnte bislang nicht hinreichend belegt werden.

In dieser Longitudinalstudie an 887 Patienten des Transplantationszentrums des Universitätsklinikums Münster, die im Zeitraum von 1993 bis 2008 nierentransplantiert wurden, wurden der Einfluss des arteriellen Blutdrucks und der antihypertensiven Therapie auf das Langzeit-Transplantatüberleben untersucht.

Das Patientenkollektiv wurde nach der Höhe des arteriellen Blutdrucks in zwei Gruppen eingeteilt. Es zeigt sich ein signifikant längeres Transplantatüberleben bei den Patienten mit einem arteriellen Blutdruck <130/80 mmHg. Zudem war das Transplantat-Überleben bei Patienten, die langfristig mit einem RAAS-Inhibitor therapiert wurden, verlängert. In besonderem Maß profitierten die Patienten mit einer proteinurischen Nierenerkrankung von einer Langzeit-Therapie mit einem RAAS-Inhibitor.

Durch die vorliegende Arbeit wird die Forderung nach einer strengen Blutdruckeinstellung (Zielblutdruck <130/80 mmHg) bei Patienten nach einer Nierentransplantation unterstützt. Zur Behandlung der PTHTN sollten bevorzugt RAAS-Inhibitoren zum Einsatz kommen.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.09.2010

Wir sind so groß wie die Träume, denen wir nachstreben. Wenn wir unsere Träume von ganzem Herzen verfolgen, werden wir unserem Leben eine tiefe Bedeutung geben und ziemlich sicher das erreichen, was wir uns einst vorgenommen hatten.

[Sergio Bambaren: "Das weiße Segel"]

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I-II
1. Einleitung.....	3-15
2. Material und Methoden.....	16-21
2.1 Patientenkollektiv.....	16
2.2 Demographische Daten und Laborparameter	16-17
2.3 Arterieller Blutdruck	17-18
2.4 Vorerkrankungen	18
2.5 Medikamentöse Therapie	19-20
2.5.1 Immunsuppressive Therapie	19
2.5.2 Antihypertensive Therapie	19-20
2.5.3 Lipidsenkende Therapie	20
2.6 Definiertes Studienendpunkt	20
2.7 Statistische Auswertung	21
3. Ergebnisse	22-40
3.1 Demographische Daten und Laborparameter	22-23
3.2 Arterielle Hypertonie	23-33
3.2.1 Gruppeneinteilung in Abhängigkeit des Blutdrucks	23-27
3.2.2 Antihypertensive Therapie	28-33
3.3 Vorerkrankungen	33-37
3.3.1 Einfluss des Diabetes mellitus	33-34
3.3.2 Einfluss der Proteinurie	34-36
3.3.3 CMV-Status und -Infektion.....	37
3.3.4 Statintherapie	37
3.4 Multivariate Cox-Regression	38-40
4. Diskussion	41-47

5. Literaturverzeichnis	48-60
6. Abkürzungsverzeichnis	61-63
7. Tabellenverzeichnis.....	64
8. Abbildungsverzeichnis.....	65-68
9. Lebenslauf	69-71
10. Danksagung	72

1. Einleitung

Die arterielle Hypertonie ist ein Krankheitsbild, bei dem der Blutdruck im arteriellen Gefäßsystem chronisch erhöht ist. Die Höhe des Blutdrucks im Gefäßsystem ist abhängig vom Herzzeitvolumen und Gefäßwiderstand (Blutdruck = Herzzeitvolumen \times Gefäßwiderstand). Pathophysiologisch können deshalb ein Volumenhochdruck (gesteigertes Herzzeitvolumen) und ein Widerstandshochdruck unterschieden werden. Der Widerstandshochdruck ist die weitaus häufigste Ursache einer chronischen arteriellen Hypertonie. Die arterielle Hypertonie weist insbesondere nach einer Nierentransplantation eine extrem hohe Prävalenz auf [2, 17].

Die arterielle Hypertonie wird nach der Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks in verschiedene Stufen klassifiziert. Nach Definition der WHO gilt ein systolischer Blutdruck größer als 130 mmHg und/oder ein diastolischer Blutdruck größer als 85 mmHg als behandlungsbedürftige Blutdruckerhöhung [71].

In der Tabelle 1 wird die Klassifikation der arteriellen Hypertonie gezeigt, eingeteilt nach der Höhe des systolischen und des diastolischen Blutdrucks.

Tabelle 1: Klassifikation der arteriellen Hypertonie

Bewertung	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
optimaler Blutdruck	<120	<80
normaler Blutdruck	120-129	80-84
hoch-normaler Blutdruck	130-139	85-89
milde Hypertonie (Stufe 1)	140-159	90-99
mittlere Hypertonie (Stufe 2)	160-179	100-109
schwere Hypertonie (Stufe 3)	>180	>110
isolierte systolische Hypertonie	>140	<90

In der Allgemeinbevölkerung sollten Blutdruckwerte von <120/80 mmHg angestrebt werden.

Nach einer Nierentransplantation wird aufgrund der in vielen Studien deutlich gewordenen prognostischen Bedeutung des arteriellen Blutdrucks auf das Transplantat- und das Patientenüberleben eine strengere Blutdruckeinstellung gefordert. So wird in den K/DOQI Guidelines von 2004 ein Zielblutdruckwert von <130/80 mmHg nach einer Nierentransplantation vorgegeben. Bei Vorliegen

weiterer Komorbiditäten wie einer signifikanten Proteinurie (>300 mg/d) oder einem Diabetes mellitus wird ein Blutdruck von <125/75 mmHg empfohlen [3, 53].

Die WHO teilt die Hypertonie weiterhin klinisch anhand der Organschädigung von Gefäßen, Augen, Herz und Nieren in drei Schweregrade ein. Als Grad I wird dabei eine Hypertonie ohne Endorganschäden bezeichnet. Bei Grad II liegen milde Schäden vor (Fundus hypertonicus Grad I und II, Plaquebildung in größeren Gefäßen, leichte Nieren- und Herzschäden). Grad III beinhaltet schwere Organschäden mit manifesten kardiovaskulären Folgeerkrankungen: Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, neurologische Symptome (transitorisch ischämische Attacke (TIA, Apoplex), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Aortendissektion, Fundus hypertonicus III und IV [39].

Ursachen der arteriellen Hypertonie sind unter anderem Störungen des Hormonsystems, des Herz-Kreislaufsystems sowie das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz. Dem größten Teil der Erkrankungen liegen jedoch weitgehend unbekannte Faktoren zugrunde.

Folgeschäden wie die koronare Herzkrankheit sowie chronische Niereninsuffizienz und Apoplex sind für einen Großteil der Todesfälle in den Industrieländern verantwortlich.

Zur Behandlung der arteriellen Hypertonie stehen verschiedene Medikamentengruppen zur Verfügung, die in Verbindung mit Änderungen des

Lebensstils den Blutdruck effektiv senken und das Risiko der Komplikationen deutlich mindern können.

Bei der überwiegenden Zahl der Erkrankungen kann keine eindeutige Ursache ausgemacht werden. Man spricht in diesem Fall von einer primären oder essentiellen Hypertonie. Kann hingegen eine zugrundeliegende Erkrankung identifiziert werden, bezeichnet man die Hypertonie als sekundär. Dazu zählen auch Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Entzündungen, Hirndruckerhöhungen, Vergiftungen), Auswirkungen von Medikamenten (Ovulationshemmer, Kortikosteroide, nichtsteroidale Antiphlogistika), Genussmitteln (Lakritze), und Drogen (Kokain, Amphetamine) [38, 66, 67, 69].

Die primäre oder essentielle Hypertonie ist multifaktoriell bedingt. Eine genetische Komponente spielt dabei eine Rolle, verschiedene Mutationen sind bekannt, die jedoch für sich genommen diese Erkrankung nicht erklären können (polygene Ursache). Daneben sind extrem seltene Hypertonieformen bekannt, die auf die Veränderung eines einzelnen Gens (monogen) beruhen. Für eine genetische Ursache spricht auch, dass die Mehrzahl der Hypertoniker eine positive Familienanamnese hat. Verschiedene Faktoren des Lebensstils (Konstitution, Kochsalz-, Alkohol- und Tabakkonsum, Stress, hormonelle Gründe) spielen ebenfalls eine stark begünstigende Rolle [8].

Zur Pathogenese der primären Hypertonie bestehen verschiedene Theorien. Häufig tritt die Hypertonie im Rahmen eines metabolischen Syndroms auf. Die damit einhergehende Insulinresistenz und konsekutive Hyperinsulinämie trägt

dabei möglicherweise durch zwei Mechanismen zur Blutdruckerhöhung bei. Zum einen bewirkt Insulin eine direkte Salz- und Wasserretention in der Niere, zum anderen hat Insulin einen proliferativen Effekt auf Gefäßmuskelzellen, was zu einer Widerstandserhöhung im Blutkreislauf führt [52]. Störungen des Ionentransportes an der Membran von Gefäßzellen werden für eine erhöhte Reagibilität der arteriellen Widerstandsgefäße verantwortlich gemacht [63]. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie ist weiterhin oft eine verminderte Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxid (NO)-Synthase mit verminderter NO-Produktion nachweisbar [5, 20, 32].

Die sekundäre Hypertonie ist eine Bluthochdruckerkrankung, der andere Ursachen zu Grunde liegen. Dies ist bei ca. 10% aller Hochdruck-Patienten der Fall. Die Behandlung der Grunderkrankung spielt bei der Therapie neben der Blutdrucksenkung eine wichtige Rolle. Die häufigsten Ursachen einer sekundären Hypertonie sind Erkrankungen der Nieren. Erkrankungen des Nierengewebes (renoparenchymatöse Form) werden durch Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis, durch die Beteiligung der Nieren im Rahmen von Systemerkrankungen wie die diabetische Nephropathie oder Zystennieren verursacht. Dies hat pathogenetisch eine verminderte Fähigkeit zur Natriuresis und damit eine Erhöhung des Blutdrucks zur Folge. Die Nierenarterienstenose, die als renovaskuläre Form bezeichnet wird, ist durch Arteriosklerose und Bindegewebserkrankungen (fibromuskuläre Dysplasie) bedingt. Die Minderperfusion der Niere führt zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Dieses bewirkt eine Vasokonstriktion, Aktivierung

des sympathischen Nervensystems und eine verminderte Natriurese in der Niere, was wiederum ein erhöhtes Blutvolumen zur Folge hat. Über den Goldblatt-Mechanismus kommt es zu einem Blutdruckanstieg.

Die arterielle Hypertonie ist als ein erheblicher Risikofaktor für die Entwicklung der Arteriosklerose anerkannt. Kommen zum Risikofaktor Bluthochdruck noch eine Adipositas sowie ein weiterer Risikofaktor wie eine chronische Niereninsuffizienz, ein Diabetes mellitus oder eine Fettstoffwechselstörung hinzu, besteht eine signifikant erhöhte Gefahr, im Laufe des Lebens eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zu erleiden [56].

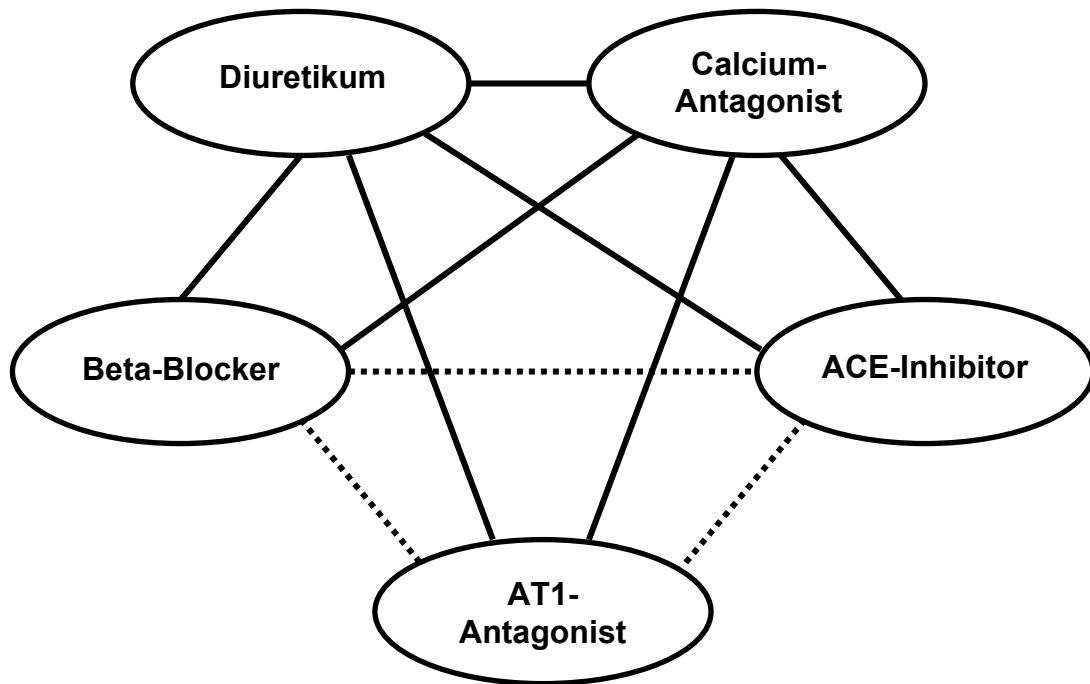
Nach Angaben der Deutschen Hochdruckliga werden 45% der Todesfälle bei Männern und 50% der Todesfälle bei Frauen durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht, die mit einer arteriellen Hypertonie in Zusammenhang stehen (koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Nierenversagen, Apoplex und periphere arterielle Verschlusskrankheit). Die arterielle Hypertonie ist nach dem Nikotinabusus der zweitwichtigste und gleichzeitig der häufigste Risikofaktor für das Auftreten einer Herz-Kreislauf-Erkrankung.

Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz besteht eine deutlich verkürzte Lebenserwartung im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung. Bereits im Stadium der kompensierten Niereninsuffizienz versterben ca. 20% der Patienten an kardiovaskulären Ereignissen. Bei Vorliegen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz liegt die Rate über 50% [3]. Im Vergleich zu dialysepflichtigen Patienten führt eine Nierentransplantation zu einer Reduktion der

kardiovaskulären Mortalität. Bei nierentransplantierten Patienten lag die Mortalitätsrate in Europa im Jahr 2003 bei Patienten mit einem Erstransplantat nach einem Jahr bei 6% und nach fünf Jahren bei 15%. Nach einer Nierentransplantation verstirbt dennoch insgesamt ca. ein Drittel der transplantierten Patienten an kardiovaskulären Ereignissen bei funktionierendem Transplantat [3, 16, 24, 30, 40]. Aufgrund dieser Tatsache ist das Ziel der Behandlung eine maximale Risikoreduktion der kardiovaskulär bedingten Morbidität und Mortalität. Dazu müssen neben der Blutdruck-Therapie auch alle anderen beeinflussbaren Risikofaktoren identifiziert und reduziert werden. Neben Allgemeinmaßnahmen wie Nikotinabstinenz, Lifestyle-Modifikation, regelmäßigem Ausdauersport und Einhalten einer mediterranen Diät hat die medikamentöse Therapie einen wichtigen Stellenwert.

Die Behandlung der arteriellen Hypertonie erfolgt initial als Monotherapie, bei nicht ausreichender Wirkung auch als Mehrfachkombination. Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Therapie sind ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Betablocker, Diuretika und Calciumantagonisten. Die Auswahl richtet sich nach dem Lebensalter und den Begleiterkrankungen des Betroffenen. Diese Wirkstoffgruppen sind hinsichtlich der Mortalitätssenkung als therapeutisch gleichwertig zu betrachten [68].

Abbildung 1: Mögliche Wirkstoffkombinationen zur Behandlung der arteriellen Hypertonie



Eine arterielle Hypertonie nach einer Nierentransplantation steigert das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses erheblich. Die Mechanismen der sogenannten Posttransplantations-Hypertonie (PTHTN) sind komplex und umfassen neben den oben genannten Gründen sowohl medikamentöse als auch spender- und empfängerbedingte Ursachen [34], die in der folgenden Tabelle zusammengefasst sind (Tabelle 2).

Tabelle 2: Ursachen der Posttransplantations-Hypertonie

Prä-Transplant Faktoren	Vorbestehende Hypertonie und LVH Hyperlipidämie Body-Mass-Index Primäre Nierenerkrankung (Eigennieren)
Spenderabhängige Faktoren	Alte und weibliche Spender Hypertensiver Spender Verwendung einer rechtsseitigen Spenderniere
Transplantationsabhängige Faktoren	Prolongierte Ischämiezeit „Delayed graft function“ Immunsuppressive Therapie (CNI, Steroide)
Transplantatarterienstenose	
Transplantat-Abflußhindernis	Lymphozele, Ureterstenose
Transplantatdysfunktion	Chronic allograft nephropathy (CAN) Rekurrente Nierenerkrankungen

An medikamentösen Ursachen der PTHTN sind besonders die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie zu erwähnen.

Bevor Cyclosporin A (CyA) im Jahre 1983 als Erhaltungstherapie zur Immunsuppression eingeführt wurde, konnte nur bei ca. 40% der Nierentransplantatempfänger eine Hypertonie festgestellt werden. Die Transplantat-Überlebensrate nach einem Jahr lag ohne CyA jedoch nur bei ca. 50% [1].

Durch Einführung der Calcineurininhibitoren (CNI) hat die Inzidenz der Hypertonie in dieser Patientengruppe auf Werte zwischen 70 und 90% zugenommen [3, 29, 41]. Die Überlebensrate der nierentransplantierten Patienten stieg durch die Therapie mit CyA allerdings stark an. Sie erreichte nach einem Jahr ca. 85% [2, 23].

Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe sowohl von CyA als auch Tacrolimus (TAC) mit einer reduzierten Stickstoffmonoxid-Produktion, einer vermehrten Endothelin-Produktion und einer verminderten endothelialen Funktion vergesellschaftet ist [6, 7, 9, 11, 12]. Diese Faktoren führen zu einer verminderten Vasodilatation und verstärkten Vasokonstriktion und infolgedessen zu einer Hypertonie. Nephrotoxische Nebeneffekte der sogenannten Calcineurininhibitoren (CNI), wie chronische Nephrosklerose und thrombotische Mikroangiopathie, sind möglicherweise durch gesteigerte Sympathikus-Aktivität und eine verminderte renale Prostaglandinsynthese und Stimulation des Renin-Angiotensin-

Aldosteronsystems mediiert und tragen zu einer erhöhten Inzidenz der PTHTN unter CNI-Therapie bei [15, 28, 50, 51, 74].

Neben der extrem hohen Prävalenz der arteriellen Hypertonie nach Nierentransplantation stellt die schlechte Kontrolle des Blutdrucks ein besonderes Problem dar. Schwenger und Mitarbeiter zeigen in einer Single-Center-Studie, dass trotz antihypertensiver Therapie nur 42,9% der nierentransplantierten Patienten einen Blutdruck <140/90 mmHg, 22,4% <130/85 mmHg und lediglich 4,1% einen Blutdruck <125/75 mmHg erreichen [64]. Obwohl eine konsequente Blutdruckeinstellung zunehmend an Bedeutung gewinnt, gibt es bis heute keine Daten, die den Effekt einer solch strengen Blutdruckeinstellung eindeutig belegen [62].

Welchen Einfluss die unterschiedlichen antihypertensiven Substanzen haben, ist ebenfalls noch unklar. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zu einer Reduktion der Proteinurie und zu einer Stabilisierung der Nierenfunktion führt [25, 26, 27, 33, 54, 57].

Bei Patienten mit einer diabetischen Nephropathie führt der Einsatz von RAAS-Inhibitoren zu einer Reduktion der Mortalität [59]. Die Behandlung mit RAAS-Inhibitoren wird heute sowohl für Patienten mit diabetischer also auch mit nicht-diabetischer Nephropathie, auch bei Fehlen einer arteriellen Hypertonie empfohlen. Der protektive Effekt der RAAS-Inhibitoren beruht hauptsächlich auf der Senkung des intraglomerulären Druckes. Dies ist vor allem deswegen

bemerkenswert, da man weiß, dass die chronische Transplantatdysfunktion mit glomerulärer Hyperfiltration (und damit erhöhtem intraglomerulärem Druck) und einer inadäquaten Nephronmasse assoziiert ist. Ein weiterer wichtiger Aspekt scheint die Tatsache zu sein, dass RAAS-Inhibitoren die Aktivierung von Transforming Growth Factor- (TGF) β , einem in der Pathogenese der chronischen Transplantat-Nephropathie (CAN) involvierten Wachstumsfaktor, inhibieren. Die Fähigkeit der RAAS-Inhibitoren, die Progression der CAN zu verlangsamen, konnte von Remuzzi und Mitarbeitern im Tiermodell nachgewiesen werden [57].

Bis heute gibt es keine prospektive Studie, die den Einsatz von RAAS-Inhibitoren nach einer Nierentransplantation untersucht. Eine retrospektive Studie von Heinze und Mitarbeitern konnte zeigen, dass eine Therapie mit RAAS-Inhibitoren das Patienten- wie auch das Transplantatüberleben nach einer Nierentransplantation verlängert [22]. Im Gegensatz dazu zeigt eine andere retrospektive Analyse von Opelz und Mitarbeitern keinen Vorteil einer RAAS-Inhibitor-Therapie in einem großen Kollektiv von nierentransplantierten Patienten [49].

Tatsächlich gehören RAAS-Inhibitoren zu den am häufigsten verschriebenen antihypertensiven Medikamenten nach einer Nierentransplantation, obwohl in der Literatur keine eindeutigen oder zum Teil sogar kontroverse Empfehlungen ausgesprochen werden [22, 27, 30, 49].

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv Daten von 887 nierentransplantierten Patienten analysiert. Es sollte untersucht werden, welche Faktoren Einfluß auf das Transplantatüberleben und die Mortalität

nierentransplantierte Patienten haben. Als wichtigste Parameter wurden dabei der arterielle Blutdruck und die antihypertensive Therapie untersucht, die auf Grund der oben dargestellten Überlegungen die Haupt-Einflussfaktoren für das Langzeit-Transplantatüberleben und für die Mortalität des Patienten sind. Ein weiteres wesentliches Ziel dieser Arbeit ist, zu überprüfen, ob die RAAS-Inhibitoren, die sich als effektive Antihypertensiva in Kurzzeitstudien bewiesen haben, auch das Langzeittransplantatüberleben verbessern. Desweiteren sollte untersucht werden, ob Patienten mit einer Albuminurie von einer Behandlung mit RAAS-Inhibitoren langfristig profitieren.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Arbeit wurden die Daten von 887 nierentransplantierten Patienten des Transplantationszentrums des Universitätsklinikums Münster ausgewertet. Die Datenerhebung bezieht sich auf den Zeitraum vom 01. Januar 1993 bis zum 30. Dezember 2008. Als Quelle dienten ambulante und stationäre Akten. Die Daten der Patienten, deren letzte Behandlung mehr als fünf Jahre zurück lag, wurden aus mikroverfilmten Akten erhoben. Die Akten befinden sich in der Transplantationsambulanz, im Archiv der Transplantationsambulanz sowie im Zentralarchiv des Universitätsklinikums Münster.

Ausgeschlossen wurden die Patienten, die innerhalb der ersten 12 Monate nach der Transplantation verstarben, erneut dialysepflichtig wurden oder im Beobachtungszeitraum nur unvollständig erfasst werden konnten.

2.2 Demographische Daten und Laborparameter

Die Datenerhebung umfasst folgende demographische Daten: Geburtsdatum, Geschlecht, Anzahl der Nierentransplantationen, Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI). Die Patienten wurden in die Untergruppen Untergewicht (BMI 17,5-

19,9), Normalgewicht (BMI 20-24,9), leichtes Übergewicht (BMI 25-29,9) und starkes Übergewicht (BMI 30-40) eingeteilt.

Als Laborparameter wurden Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff-N, Harnsäure, Glukose, Cholesterin und Triglyceride im Serum ein Jahr nach der Transplantation erfasst. Die Albuminausscheidung wurde mit Hilfe des 24-Stunden-Sammelurins innerhalb der ersten 12 Monate nach der Nierentransplantation bestimmt. Dabei wird zwischen normaler Albuminausscheidung (0-30 mg/d) und pathologischer Albuminausscheidung unterschieden. Die pathologische Albuminausscheidung wird unterteilt in Mikroalbuminurie (30-300 mg/d) und Makroalbuminurie (>300 mg/d).

Im weiteren Studienverlauf erfolgte die Datenerhebung einmal pro Jahr bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

2.3 Arterieller Blutdruck

Um den Einfluss des Blutdruckverhaltens der Patienten auf das Transplantatüberleben zu untersuchen, wurden die Patienten anhand ihres arteriellen Blutdrucks jeweils in eine kontrollierte (CTR) und eine nicht kontrollierte Untergruppe (Non-CTR) unterteilt. Vollzogen wurde diese Unterteilung 12 Monate nach der Transplantation. Als kontrolliert galten die Patienten, deren Blutdruck systolisch <130 mmHg und diastolisch <80 mmHg lag. Als nicht kontrolliert galten die Patienten mit einem Blutdruck von $\geq 130/80$ mmHg. Nicht berücksichtigt bei der

Einteilung des Blutdruckverhaltens wurde die Tatsache, ob eine antihypertensive Therapie zur Blutdruckkontrolle vorlag oder nicht, da mit über 80% der überwiegende Teil einer blutdrucksenkenden Therapie unterschiedlichster Intensität unterlag.

Die Blutdruckmessung wurde mit einem automatischen Sphygmomanometer (Dinamap Pro 100, Johnson&Johnson, Tampa, USA) durchgeführt.

Zu den Untersuchungszeitpunkten wurde der systolische und diastolische Blutdruck und die Herzfrequenz erhoben und der arterielle Pulsdruck (systolische Blutdruck minus diastolischer Blutdruck) berechnet. Der Normalwert des Pulsdrucks beträgt <50 mmHg.

2.4 Vorerkrankungen

An Vorerkrankungen sind in dieser Arbeit ein Diabetes mellitus Typ 1 und 2 sowie das Vorliegen einer Mikroalbuminurie bzw. Proteinurie erfasst worden. Zudem wurde der CMV-Status vor der Transplantation von Empfänger und Spender sowie die Anzahl der CMV-Infektionen nach der Transplantation erhoben.

2.5 Medikamentöse Therapie

Als medikamentöse Therapie wurden sowohl die immunsuppressiven als auch die antihypertensiven Medikamente aufgeführt.

2.5.1 Immunsuppressive Therapie

Bei allen Patienten bestand initial eine Dreifach-Immunsuppression aus einem Steroid, einem Calcineurin-Inhibitor (Cyclosporin A oder Tacrolimus) und einem Antimetabolit (Mycophenolatmofetil). In den Auswertungen, in denen zwischen einer immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin A oder Tacrolimus unterschieden wurde, erfolgte die Einteilung in die jeweilige Gruppe anhand der Dauer der Therapie. Zugeordnet wurde der Patient dem Immunsuppressiva, mit dem er am längsten behandelt wurde. Bei gleicher Anzahl an Monaten wurde der Patient dem Medikament zugeordnet, das ihm als erstes verordnet wurde.

2.5.2 Antihypertensive Therapie

Die Antihypertensiva wurden anhand ihres Wirkmechanismus in folgende Gruppen eingeteilt:

RAAS-Inhibitoren (ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Blocker), Calciumantagonisten, Beta-Blocker, Alpha-Blocker und Diuretika. Es wurde in Mono- bzw.

Mehrfachkombination eingeteilt. Herausgestellt wurde die Anzahl der Monate, in der eine antihypertensive Therapie stattfand und die Tatsache, ob sie in den ersten 12 Monaten nach der Transplantation angeordnet wurde. Um tatsächlich einen Langzeiteffekt beurteilen zu können, wurden die einzelnen Antihypertensiva in den Auswertungen, in denen zwischen der Wirkung der verschiedenen Substanzklassen unterschieden wird, nur dann berücksichtigt, wenn sie mindestens über einen Zeitraum von 24 Monaten verordnet wurden.

2.5.3 Lipidsenkende Therapie

Als weiteres Medikament wurden die Fettsenker der Klasse Statine berücksichtigt. Ein Patient gilt als therapiert, wenn er mindestens 24 Monate mit einem Fettsenker der Klasse Statine behandelt wurde.

2.6 Definiertes Studienendpunkt

Als Studienendpunkt wurde das Datum des Transplantatfunktionsverlustes mit erneuter Dialysepflichtigkeit oder der Tod des Patienten definiert.

2.7 Statistische Auswertung

Gesammelt und zugeordnet wurden die Daten in einer Excel-Tabelle und anschließend statistisch mit dem Programm SPSS Advanced Models (der Firma SPSS GmbH Software, an IBM Company, Version 18) ausgewertet. Es wurde eine deskriptive Statistik berechnet. Alle Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (STABW) angegeben. Zur Prüfung auf ihre Signifikanz wurden verschiedene statistische Tests benutzt. Häufigkeitsverteilungen wurden mit dem Fischer-Test und mit einem Applet zur Konfidenz-Intervallberechnung aus dem Institut für Statistik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster geprüft. Testung auf Normalverteilung wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests durchgeführt. Mittelwertvergleiche wurden mit dem T-Test für unverbundene Stichproben geprüft. Zur Berechnung von Überlebenszeiten wurde die Kaplan-Meier Überlebensanalyse hinzugezogen und eine etwaige Signifikanz mit Hilfe des Breslow-Tests berechnet. Die Überlebenszeiten wurden in Monaten \pm Standardfehler (SEM) angegeben. Zur Gewichtung der Variablen wurde eine multivariate Cox-Regression nach der Methode Rückwärts-LR berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten und Laborparameter

In diese Longitudinalstudie wurden 887 Patienten eingeschlossen. Bei 85,8% (n=761) dieser Patienten wurde zum erstenmal eine Niere transplantiert, 12,5% (n=111) unterzogen sich zum zweiten, 1,5% (n=13) zum dritten und 0,2% (n=2) zum vierten Mal einer Nierentransplantation. Das Patientenkollektiv setzte sich zu 35,5% aus Frauen (n=315) und 64,5% aus Männern (n=572) zusammen. Das mittlere Alter der Empfänger betrug 47 ± 14 Jahre. Es wurden Nieren sowohl von postmortalen Spendern als auch von Lebendspendern transplantiert.

Der Beobachtungszeitraum nach der Transplantation betrug im Mittel 72 ± 52 Monate mit einer Spannweite von 12 bis 272 Monaten.

Tabelle 3 zeigt die demographischen Daten und Laborparameter (Mittelwert±STABW) des hier analysierten Patientenkollektivs.

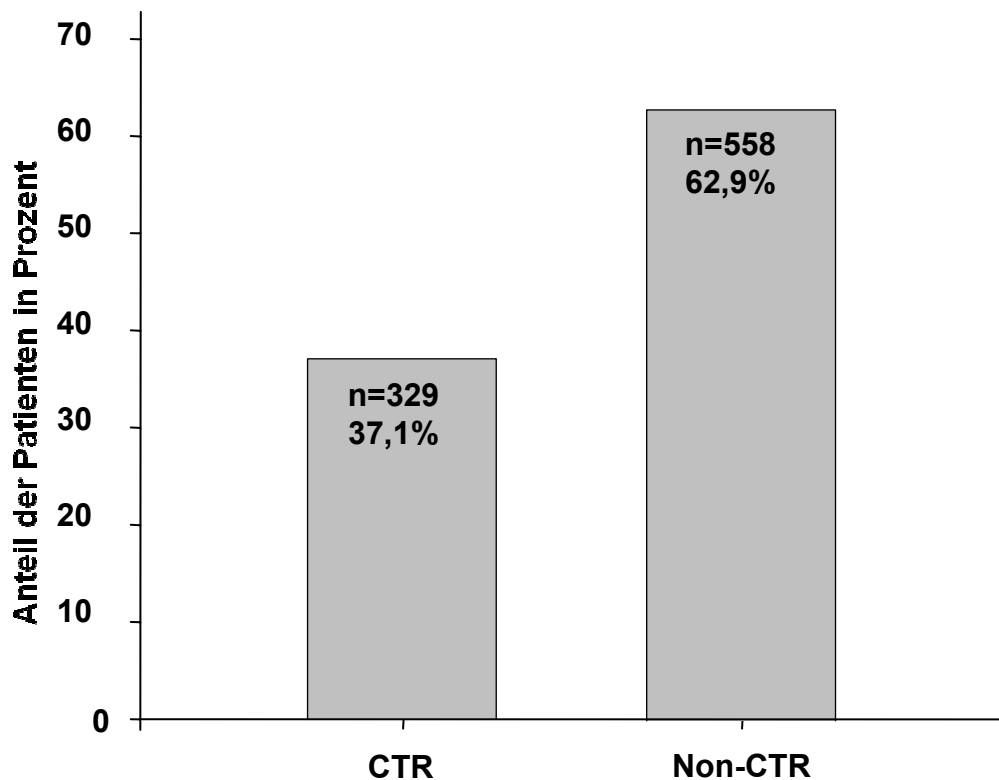
Parameter	CTR n=329	Non-CTR n=558	Signifikanz P
Alter (Jahre)	45±14	48±14	n.s.
männlich/weiblich (n)	204/125	368/190	n.s.
Body Mass Index [kg/m ²]	23,6±3,9	24,5±4,7	n.s.
Anzahl der Transplantationen (n)	1,19±0,4	1,15±0,4	n.s.
Kreatinin [mg/dl]	1,5±0,6	1,7±0,7	n.s.
Harnstoff-N [mg/dl]	29,0±13,4	33,0±15,9	n.s.
Harnsäure [mg/dl]	7,1±4,4	7,3±3,0	n.s.
Hämoglobin [g/dl]	13,0±1,8	13,3±2,1	n.s.
Glucose [mg/dl]	96,7±31,8	103±35,0	n.s.
Triglyzeride [mg/dl]	208±18	248±43	n.s.
Cholesterin [mg/dl]	237±80	244±78	n.s.

3.2 Arterielle Hypertonie

3.2.1 Gruppeneinteilung in Abhängigkeit des Blutdrucks

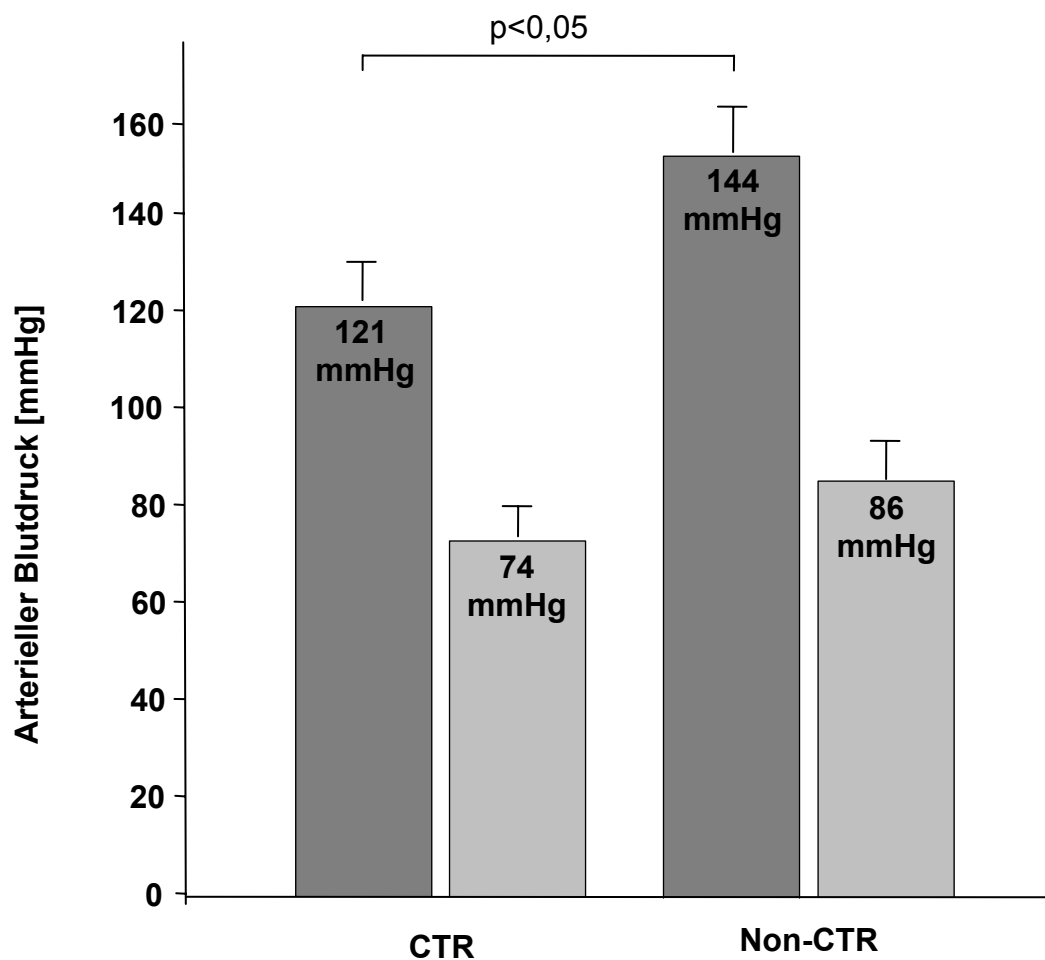
12 Monate nach der Transplantation wurden 329 Patienten (37,1%) mit einem Blutdruck $<130/80$ mmHg in die CTR-Gruppe und 558 Patienten (62,9%) mit einem Blutdruck $\geq 130/80$ mmHg in die Non-CTR-Gruppe eingeschlossen.

Abbildung 2 zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten nach dem arteriellen Blutdruck (CTR und Non-CTR)



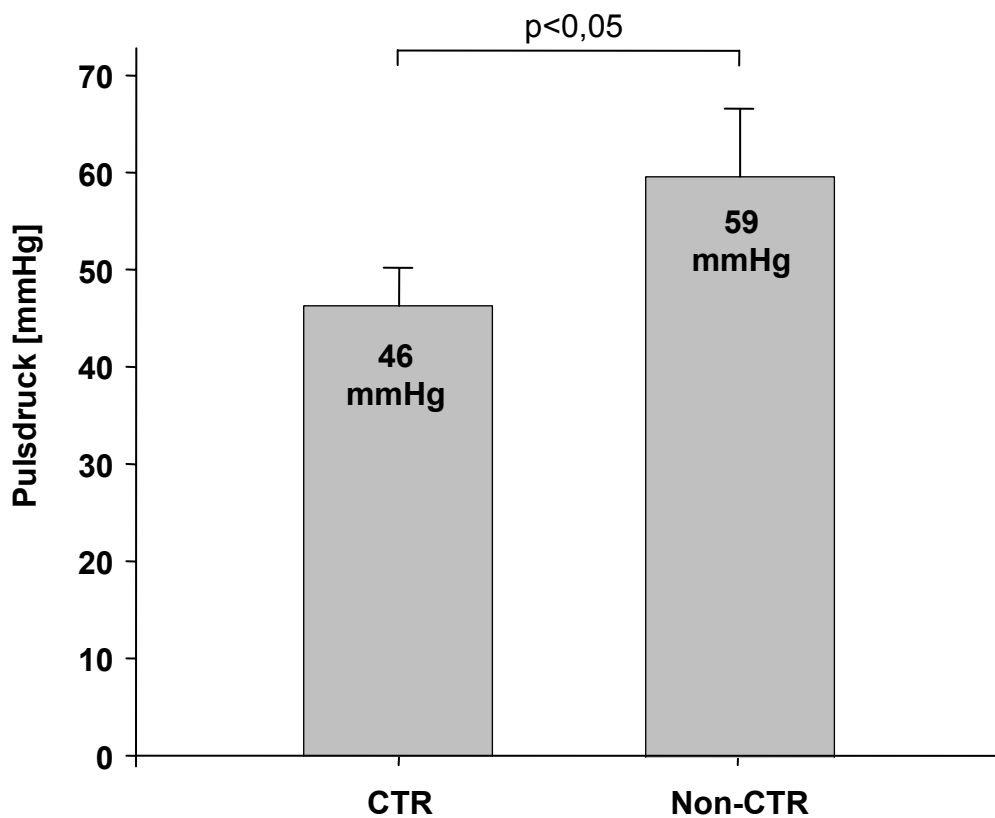
Der mittlere arterielle Blutdruck 12 Monate nach der Transplantation lag in der CTR-Gruppe bei $121 \pm 9 / 74 \pm 7$ mmHg und bei $144 \pm 13 / 86 \pm 9$ mmHg in der Non-CTR-Gruppe.

Abbildung 3 zeigt den arteriellen Blutdruck 12 Monate nach der Nierentransplantation (CTR und Non-CTR)



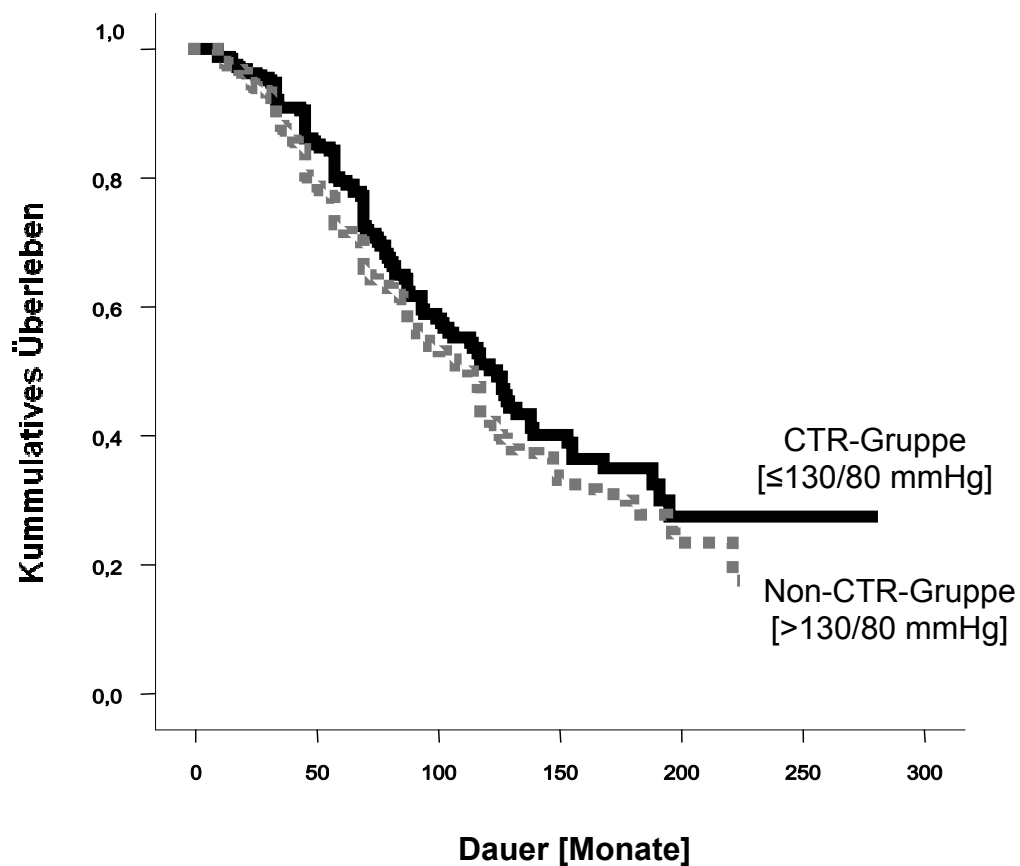
Der Pulsdruck lag bei 46 ± 4 mmHg in der CTR-Gruppe und bei 59 ± 7 mmHg in der Non-CTR-Gruppe.

Abbildung 4 zeigt den Pulsdruck (CTR und Non-CTR)



Das Transplantatüberleben lag in der Gruppe der Patienten mit kontrolliertem arteriellen Blutdruck (150 ± 8 Monate, KI 110-144) signifikant höher als bei den Patienten mit nicht kontrollierten Blutdruck (124 ± 4 Monate, KI 104-123), (Breslow $p < 0,05$).

Abbildung 5 zeigt das Transplantatüberleben und die arterielle Hypertonie



3.2.2 Anihypertensive Therapie

24 Monate nach der Transplantation erhielten 81% (n=266) der Patienten in der CTR-Gruppe eine antihypertensive Therapie versus 80% (n=545) der Patienten in der Non-CTR-Gruppe.

In der CTR-Gruppe erhielten 14% der Patienten eine Monotherapie, 21% eine Zweifach-, 19% eine Dreifach-, 18% eine Vierfach- und 9% eine Fünffachtherapie. 19% der Patienten aus der CTR-Gruppe wurden nicht antihypertensiv therapiert. Von den antihypertensiv therapierten Patienten der CTR-Gruppe bekamen 162 Patienten (49%) einen RAAS-Inhibitor, 175 (53%) einen Calciumantagonisten, 190 (58%) einen Betablocker und 45 (14%) einen Alphablocker. Ein Diuretikum erhielten 184 (56%) Patienten.

In der Non-CTR-Gruppe erhielten 8% der Patienten eine Monotherapie, 15% eine Zweifach-, 23% eine Dreifach-, 24% eine Vierfach- und 10% eine Fünffachtherapie. 20% der Patienten aus der Non-CTR-Gruppe bekamen keine antihypertensive Therapie über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten. Von den antihypertensiv therapierten Patienten der Non-CTR-Gruppe bekamen 294 Patienten (53%) einen RAAS-Inhibitor, 323 (58%) einen Calciumantagonisten, 355 (64%) einen Betablocker und 91 (16%) einen Alphablocker. Ein Diuretikum erhielten 339 (61%) Patienten.

Das mittlere Nierentransplantatüberleben in Monaten bei den Patienten in der CTR-Gruppe, die antihypertensiv therapiert wurden, liegt bei 157 ± 9 Monaten (KI

140-175). Die Überlebensrate bei antihypertensiv therapierten Patienten der Non-CTR-Gruppe liegt bei 129 ± 5 Monaten (KI 120-138). Patienten, die nicht antihypertensiv theapiert wurden und einen Blutdruck $<130/80$ mmHg haben, zeigen ein mittleres Transplantatüberleben von 100 ± 8 Monaten (KI 84-115) und in der Gruppe mit einem Druck von $\geq 130/80$ mmHg von 96 ± 8 Monaten (KI 80-112). Diese Unterschiede sind signifikant (Breslow $p < 0,001$).

Abbildung 6 zeigt das Transplantatüberleben bei Patienten mit RAAS-Inhibitor-Therapie (CTR-Gruppe)

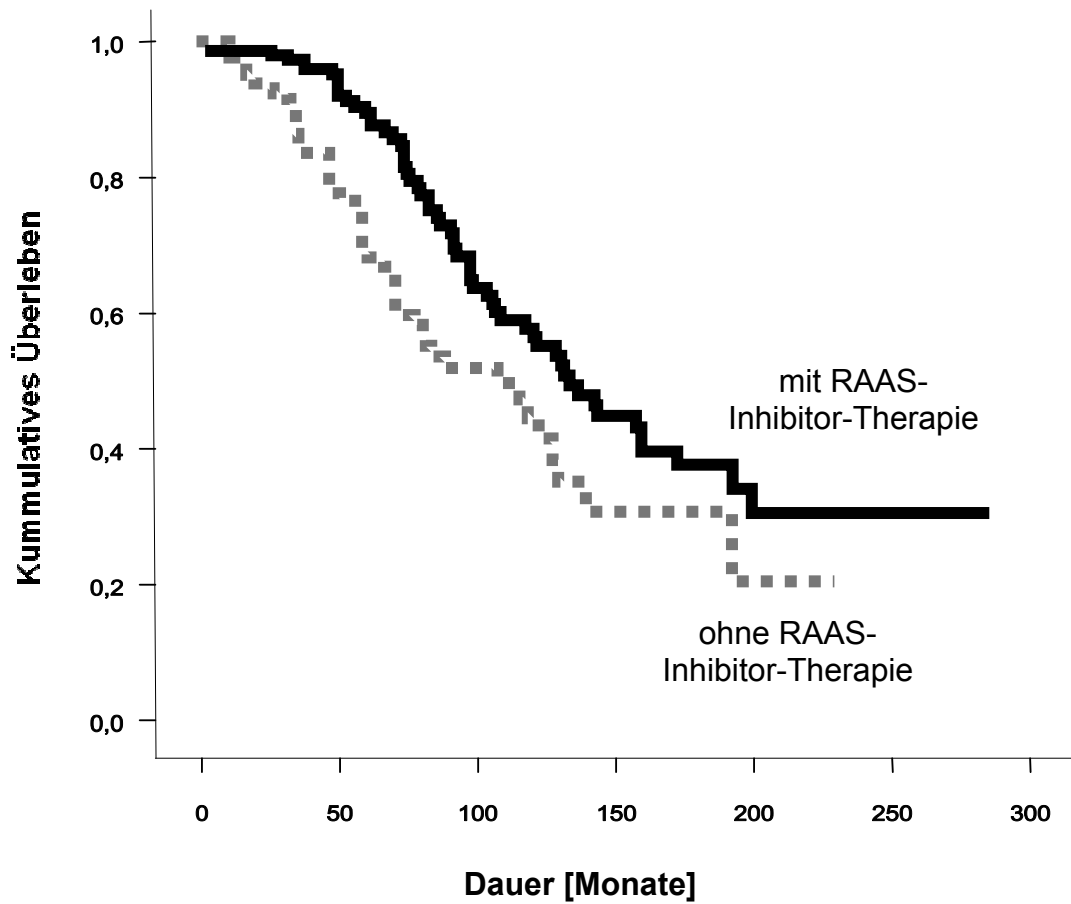
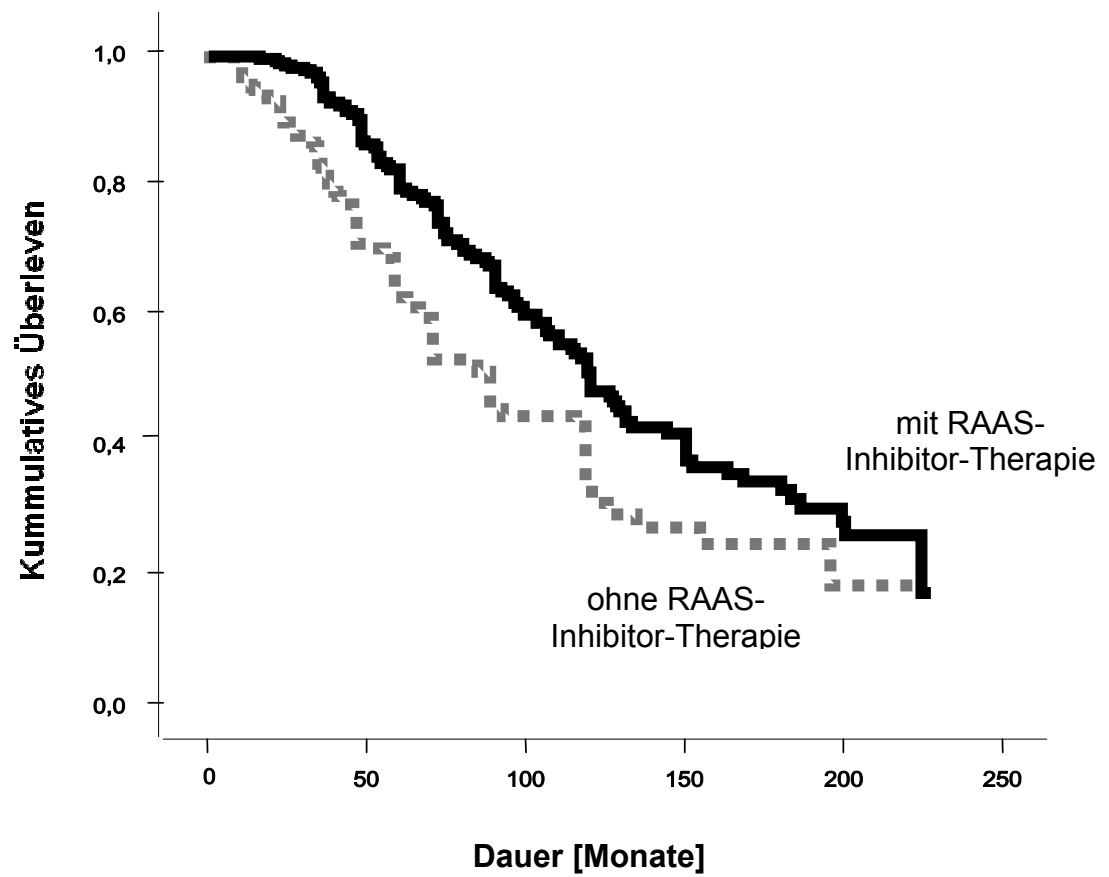


Abbildung 7 zeigt das Transplantatüberleben bei Patienten mit RAAS-Inhibitor-Therapie (Non-CTR)



Insgesamt sind 162 Patienten mit RAAS-Inhibitoren in der CTR-Gruppe therapiert worden. Es zeigt sich ein mittleres Überleben der Transplantatnieren von 164 ± 10 Monaten (KI 144-184).

In der Non-CTR-Gruppe werden 294 Patienten mit RAAS-Inhibitoren therapiert. Es zeigt sich ein mittleres Überleben von 134 ± 5 Monaten (KI 124-144). Damit liegt ein signifikanter Unterschied vor (Breslow $p < 0,001$).

Eine Behandlung mit Calciumantagonisten erhalten 175 Patienten aus der CTR-Gruppe. Sie zeigen ein mittleres Überleben der Nierentransplantate von 151 ± 9 Monaten (KI 133-169). Es besteht kein signifikanter Unterschied (Breslow $p > 0,05$).

In der Non-CTR-Gruppe sind 323 Patienten mit einem Transplantatüberleben von 128 ± 4 Monaten (KI 118-137). Es besteht ein signifikanter Unterschied (Breslow $p < 0,01$).

In der CTR-Gruppe bekommen 190 Patienten einen Betablocker mit einem mittleren Überleben der Transplantatnieren von 167 ± 10 Monaten (KI 147-187).

In die Non-CTR-Gruppe fallen 355 Patienten mit einer Betablockertherapie. Das mittlere Transplantatüberleben liegt bei 129 ± 5 Monaten (KI 119-138). Es liegt in beiden Fällen ein signifikanter Unterschied vor (Breslow $p < 0,001$).

45 Patienten der CTR-Gruppe werden mit einem Alphablocker therapiert. Das mittlere Überleben der Nierentransplantate liegt bei 178 ± 17 Monaten (KI 145-210). Ein signifikanter Unterschied liegt vor (Breslow $p < 0,01$).

In der Non-CTR-Gruppe sind 91 Patienten mit einem mittleren Transplantatüberleben von 133 ± 9 Monaten (KI 115-150). Es liegt ein signifikanter Unterschied vor (Breslow $p < 0,05$).

Ein Diuretikum bekommen 184 Patienten aus der CTR-Gruppe mit einem mittleren Transplantatüberleben von 153 ± 9 Monaten (KI 136-171).

In der Non-CTR-Gruppe sind 339 Patienten mit einem Diuretikum behandelt und zeigen ein mittleres Überleben der Transplantatnieren von 129 ± 5 Monaten (KI 120-139). Es liegt in beiden Fällen ein signifikanter Unterschied vor (Breslow $p < 0,01$).

3.3 Vorerkrankungen

3.3.1 Einfluss des Diabetes mellitus

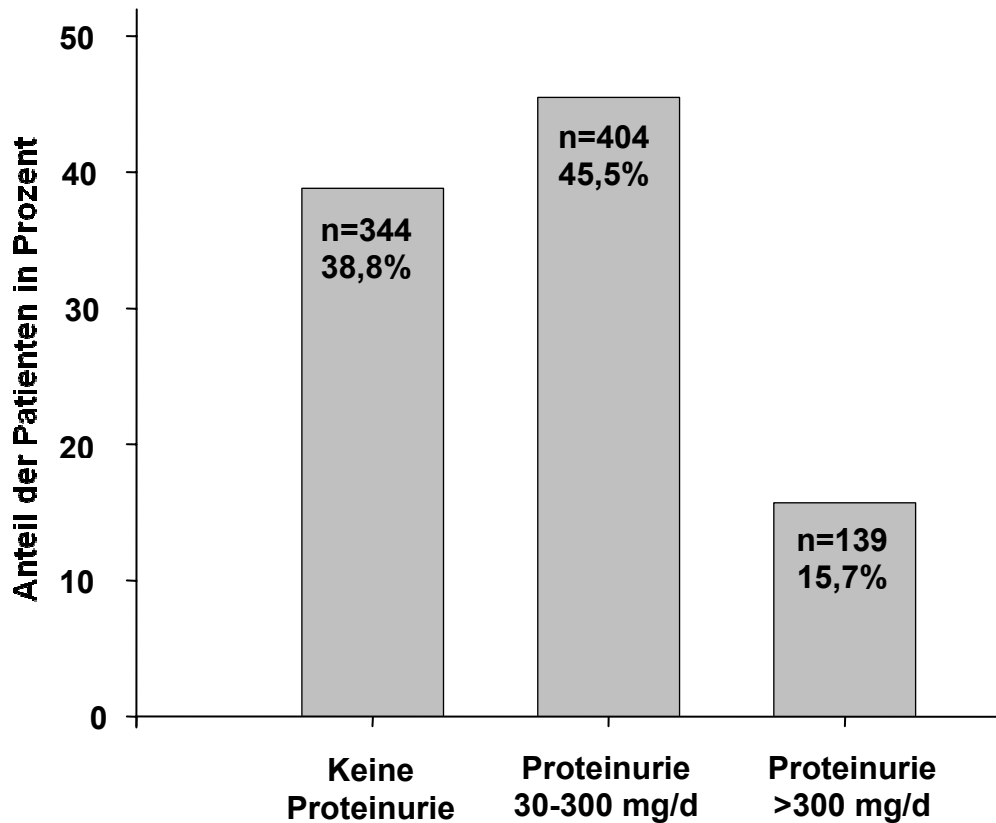
Im gesamten Patientenkollektiv haben 201 Patienten (22,7%) einen Diabetes mellitus. Davon entfallen 68 Patienten (20,7%) in die CTR-Gruppe und 133 Patienten (23,8%) in die Non-CTR-Gruppe. Einen Typ 1 Diabetes mellitus weisen 38 Patienten (18,9%) auf, 163 Patienten (81,1%) haben einen Typ 2 Diabetes mellitus.

Das mittlere Überleben der Transplantatnieren liegt bei Patienten mit einem Diabetes mellitus bei 124 ± 9 Monaten (KI 107-141), ohne einen Diabetes mellitus bei 145 ± 7 Monaten (KI 134-156). Ein signifikanter Unterschied liegt vor (Breslow $p < 0,001$). Patienten mit einem Diabetes mellitus und einer RAAS-Inhibitor-Therapie zeigen ein mittleres Transplantatüberleben von 136 ± 10 Monaten (KI 116-156), diabetische Patienten ohne RAAS-Inhibitor-Therapie 93 ± 8 Monate (KI 77-109). Es besteht ein signifikanter Unterschied (Breslow $p < 0,001$).

3.3.2 Einfluss der Proteinurie

In dem Studienkollektiv besteht bei 344 Patienten (38,8%) eine normwertige Eiweißausscheidung. Eine geringe Proteinurie von 30-300 mg/d weisen 404 Patienten (45,5%) auf. Bei 139 Patienten (15,7%) besteht eine Proteinurie > 300 mg/d.

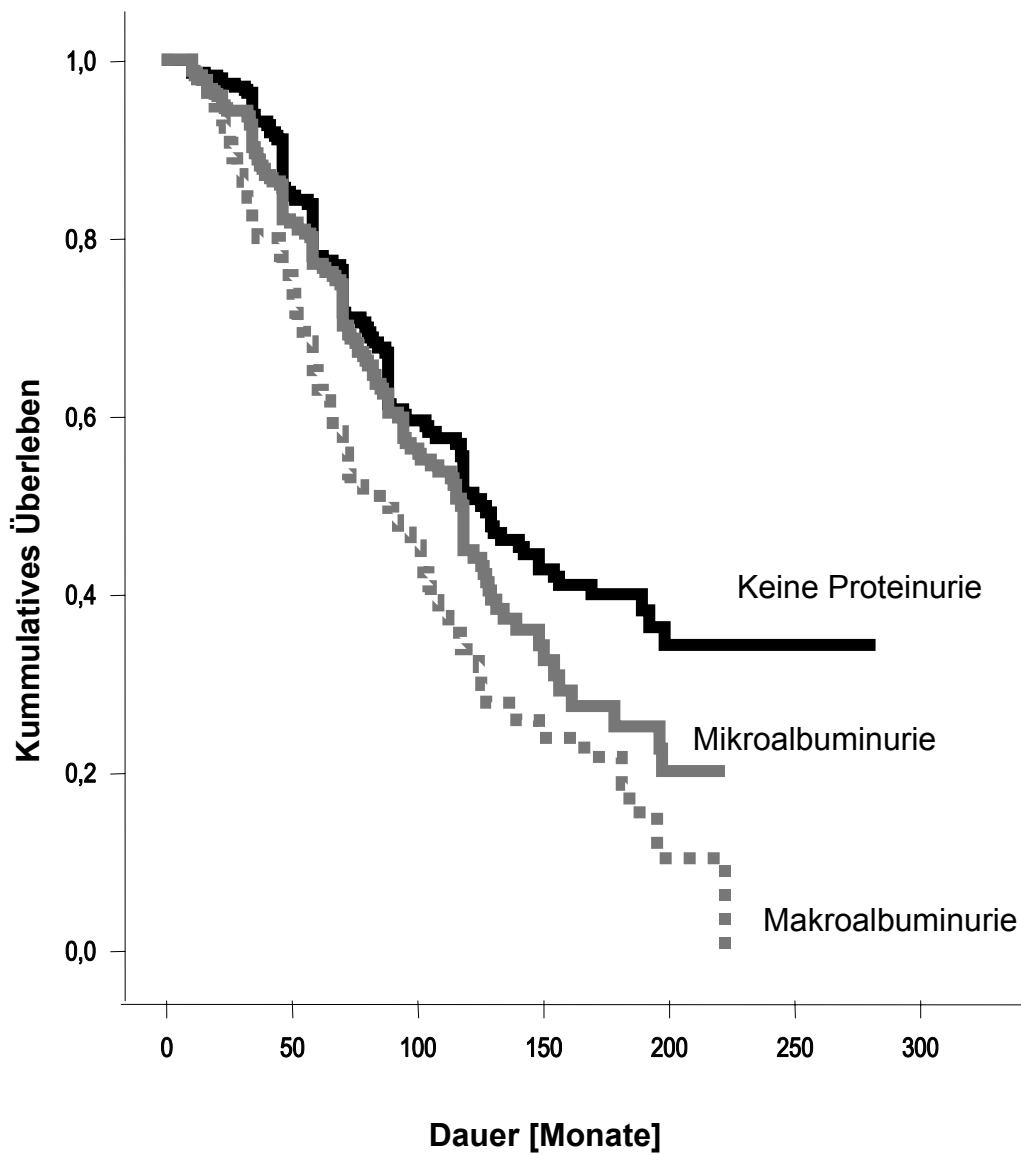
Abbildung 8 zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten entsprechend ihrer Eiweißausscheidung



Das mittlere Überleben der Nierentransplantate liegt in dem Patientenkollektiv, das keine Proteinurie aufweist, bei 159 ± 7 Monaten (KI 144-174). Bei den Patienten mit einer geringen Proteinurie zwischen 30-300 mg/d liegt das Transplantat-Überleben bei 123 ± 5 Monaten (KI 113-133). In dem Patientenkollektiv mit einer Proteinurie

>300 mg/d besteht ein Transplantatüberleben von 103 ± 5 Monaten (KI 89-117). Es liegt ein signifikanter Unterschied vor (Breslow $p < 0,001$).

Abbildung 9 zeigt das Transplantatüberleben bei Patienten mit Proteinurie



3.3.3 CMV-Status und -Infektion

In dem Kollektiv der Empfänger weisen 512 Patienten (57,7%) eine CMV-Infektion auf. Es zeigt sich ein mittleres Transplantatüberleben von 128 ± 6 Monaten (KI 117-139) für die Empfänger mit einer CMV-Infektion 12 Monate nach der Transplantation vs. 129 ± 5 Monaten (KI 119-139) für die Patienten ohne eine CMV-Infektion. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied (Breslow $p > 0,05$).

3.3.4 Statintherapie

Mit einem Statin wurden 507 Patienten (57,2%) therapiert.

Es zeigt sich in der Kaplan-Meier Überlebensanalyse ein mittleres Transplantatüberleben von 150 ± 7 Monaten (KI 137-164) für die Patienten, die mit einem Statin für mindestens 24 Monate therapiert wurden vs. 127 ± 7 Monaten (KI 114-140) ohne eine Statintherapie. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied (Breslow $p < 0,5$).

3.4 Multivariate Cox-Regression

In der unten folgenden Tabelle sind die unabhängigen Faktoren, die Einfluss auf das Transplantatüberleben und die Mortalität der Patienten nehmen, aufgeführt. Der Tabelle ist zu entnehmen, dass eine Hazard-Ratio <1 einen positiven Effekt und Werte >1 einen negativen Effekt auf das Transplantatüberleben und die Mortalität der Patienten hat.

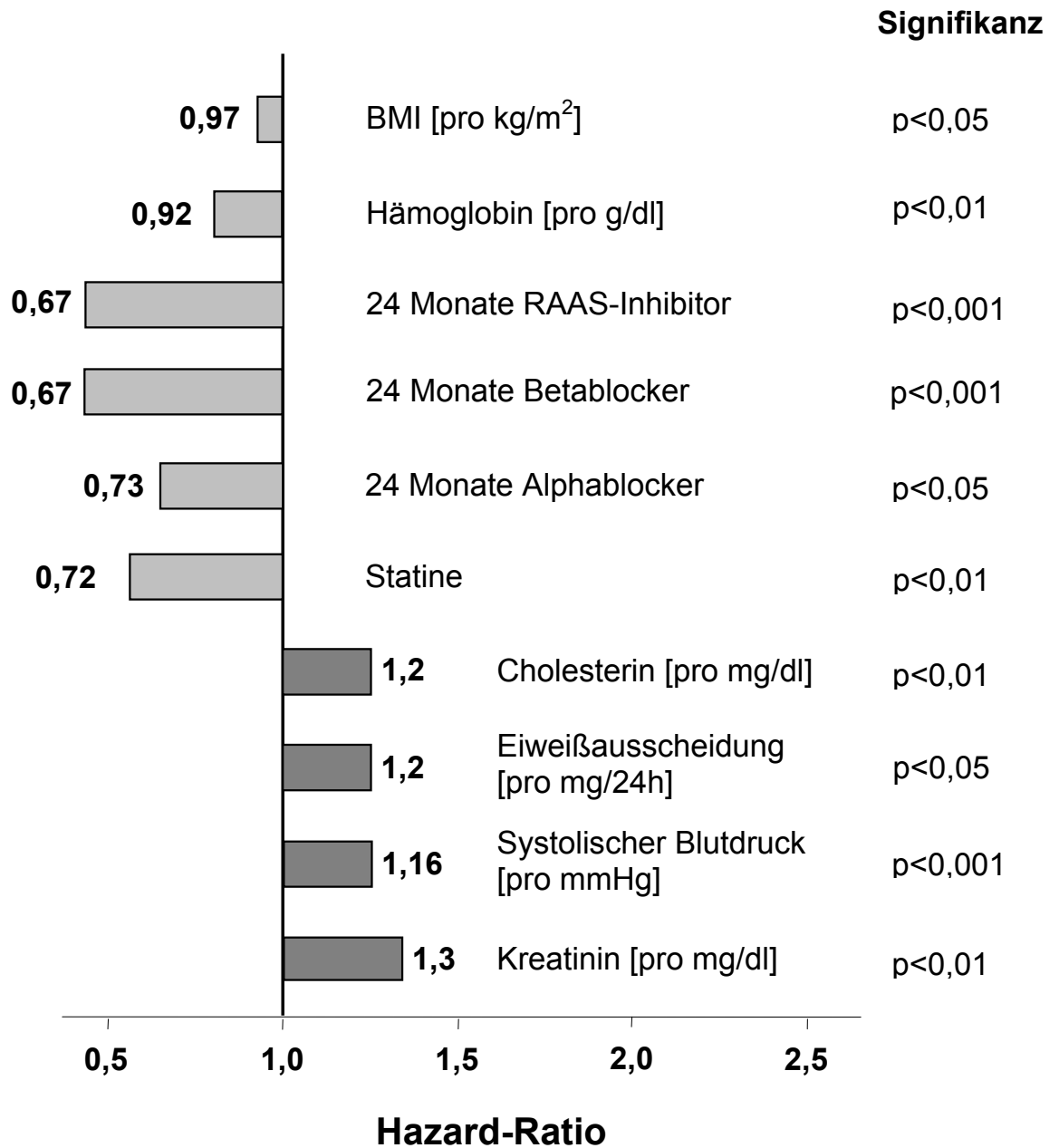
Einen positiven Einfluss auf das Transplantatüberleben haben ein niedriger BMI, ein hoher Hämoglobinwert und die Therapie mit RAAS-Inhibitoren, Betablockern, Alphablockern und Statinen.

Einen negativen Einfluss nehmen der systolische Blutdruck, der Cholesterin- und Kreatininwert sowie die Proteinurie.

In der Tabelle 4 wird das Ergebnis der multivariaten Cox-Regressions-Analyse gezeigt.

Parameter	Signifikanz p	Konfidenzintervall	Hazard- Ratio
Body-Mass-Index [pro kg/m²]	<0,05	0,94-1,0	0,97
Hämoglobin [pro g/dl]	<0,01	0,86-0,98	0,92
RAAS-Inhibitor	<0,001	0,529-0,846	0,67
Betablocker	<0,001	0,521-0,850	0,67
Alphablocker	<0,05	0,532-0,990	0,73
Statine	<0,01	0,577-0,905	0,72
Systolischer Blutdruck [pro mmHg]	<0,001	1,007-1,025	1,16
Cholesterin [pro g/dl]	<0,01	1,000-1,003	1,2
Eiweißausscheidung [pro mg/d]	<0,05	1,004-1,434	1,2
Kreatinin [pro mg/dl]	<0,01	1,009-1,535	1,3

Abbildung 10 stellt das Ergebnis der Cox-Regressions-Analyse graphisch dar.



4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluß der arteriellen Hypertonie und der antihypertensiven Therapie auf das Transplantatüberleben und die Mortalität an 887 nierentransplantierten Patienten untersucht. Zudem wurde analysiert, ob eine Langzeit-Therapie mit RAAS-Inhibitoren gegenüber den anderen antihypertensiven Substanzen überlegen ist und ob in diesem Patientenkollektiv speziell die Patienten mit einer Proteinurie von einer Behandlung mit RAAS-Inhibitoren profitieren.

Arterielle Hypertonie

Das Patientenkollektiv wurde anhand der Therapieempfehlung der K/DOQI-Guidelines nach der Höhe des arteriellen Blutdrucks 12 Monate nach der Transplantation in 2 Gruppen eingeteilt (CTR $<130/80$ mmHg vs. Non-CTR $\geq 130/80$ mmHg). Zunächst wurde die Zusammensetzung des Kollektivs untersucht, um auszuschließen, dass Co-Faktoren das Ergebnis beeinflussen. Es stellte sich heraus, dass sich die Kollektivzusammensetzung bei den allgemeinen Parametern der Patienten in den Eigenschaften Geschlecht, Anzahl der Transplantationen, Harnsäure, Hämoglobin, Triglyzeride, Cholesterin, Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, BMI, die Höhe des Kreatinin-, Harnstoff- und Glucosewertes sich nicht signifikant unterscheiden.

Der arterielle Blutdruck konnte in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse als ein unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden.

In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse über einen Zeitraum von 15 Jahren ergab sich ein signifikant verlängertes Transplantat-Überleben in der Gruppe mit kontrollierten Blutdruck (150 ± 8 Monate) im Vergleich zur Gruppe mit nicht-kontrolliertem Blutdruck (124 ± 4 Monate, Breslow $p < 0,05$).

Trotz einer deutlichen Verbesserung des Patienten- und Transplantatüberlebens besteht nach einer Nierentransplantation das Problem der gesteigerten kardiovaskulären Morbidität und der damit verknüpften deutlich höheren Mortalität im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv. Da der arterielle Blutdruck ein wesentlicher Einflußfaktor auf das Transplantatüberleben ist, konnte in zahlreichen Studien belegt werden [19, 21, 36, 37, 48].

Opelz kommt in der „Collaborative Transplant Study“ zu dem Ergebnis, dass die arterielle Hypertonie ein unabhängiger Faktor für das Transplantatüberleben und für die Mortalität der Patienten ist. In seiner Untersuchung wurde die Mortalität nach der Höhe des systolischen Blutdrucks (≤ 140 vs. > 140 mmHg) in einem Zeitraum von 1, 3 und 5 Jahren nach der Transplantation untersucht. Es zeigte sich ein Überlebensvorteil in der Gruppe mit dem niedrigeren systolischen Blutdruck. Trotz eines sehr großen Studienkollektivs ist der Beobachtungszeitraum mit 5 Jahren verhältnismäßig gering [48].

Ob die gemäß den K/DOQI Kriterien von 2004 geforderte Blutdruckeinstellung im Vergleich zu einer etwas weniger strengen Einstellung das Transplantatüberleben verlängert und die Mortalität senkt, ist bis heute in der Literatur nicht belegt [3, 71]. Die vorliegenden Ergebnisse aus dieser Longitudinalstudie unterstützen die Hypothese, dass eine strenge Blutdruckeinstellung mit einem Blutdruck <130/80 mmHg bei Patienten nach einer Nierentransplantation profitabel ist und zu einer signifikanten Verlängerung des Transplantatüberlebens führt.

Antihypertensive Medikation

Zur Einstellung des arteriellen Blutdrucks werden derzeit Medikamente aus fünf Substanzklassen eingesetzt. Dabei ist häufig eine Mehrfachkombination zum Erreichen eines optimalen Blutdrucks erforderlich.

In dem untersuchten Studienkollektiv erhielten 81% der Patienten in der CTR-Gruppe und 80% der Patienten in der Non-CTR-Gruppe eine antihypertensive Medikation. Dabei wurde in der CTR-Gruppe zumeist eine zweifach-Kombination aus einem RAAS-Inhibitor und einem Diuretikum verwendet. Die Patienten in der Non-CTR-Gruppe wurden zum größten Teil mit einer vierfach-Kombination (RAAS-Inhibitor, Diuretikum, Betablocker, Calciumantagonist) behandelt.

In der Non-CTR-Gruppe erhalten 20% der Patienten keine antihypertensive Therapie. Hier zeigt sich, dass die medikamentöse Therapie von Patienten mit einer arteriellen Hypertonie zu optimieren ist.

Zur Behandlung der PTHTN konnte bislang keine überzeugende Überlegenheit einer bestimmten Substanzgruppe gezeigt werden. Zwar liegen Daten zur besseren Kurzzeit-Transplantatfunktion nach Gabe von ACE-Inhibitoren oder Calciumantagonisten vor [14, 46, 55, 65, 70], jedoch ist anzunehmen, dass sich auch im Fall der PTHTN, wie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, eine Überlegenheit der RAAS-Inhibitoren auf lange Sicht zeigen wird.

RAAS-Inhibitoren verlangsamen über eine Reduktion des intraglomerulären Kapillardrucks das Fortschreiten der Niereninsuffizienz bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen [42-44, 46, 58]. Die günstigeren Druckverhältnisse scheinen dabei zu einer Reduktion der Proteinurie und einer verminderten glomerulären Hypertrophie zu führen. Dies wirkt letztendlich einer fortschreitenden glomerulären Sklerose und einem zunehmenden Funktionsverlust entgegen [42-44]. Ähnlich wie bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung liegt bei nierentransplantierten Patienten eine eingeschränkte glomeruläre Funktion mit Hyperfiltration und Proteinurie vor. Deswegen wird in der aktuellen Literatur grundsätzlich von einer nephroprotektiven Wirkung auch bei nierentransplantierten Patienten ausgegangen. In einzelnen Kurzzeitstudien konnte gezeigt werden, dass eine Blutdruckeinstellung mit RAAS-Inhibitoren effektiv ist und die Transplantatfunktion teilweise günstig beeinflusst [10, 36, 47]. Allerdings liegen keine randomisierten Langzeitstudien zum Einsatz von RAAS-Inhibitoren bei nierentransplantierten Patienten vor.

Um den Langzeiteffekt einer RAAS-Therapie auf das Transplantatüberleben zu untersuchen, wurden Kaplan-Meier-Überlebensanalysen nach mindestens 24-monatiger Therapie mit RAAS-Inhibitoren durchgeführt. Die Patienten mit einem kontrollierten Blutdruck und einer Langzeit-RAAS-Inhibitor-Therapie hatten im Vergleich zu denen ohne Langzeit-Therapie ein hochsignifikant längeres mittleres Transplantatüberleben. Hier konnte in der vorliegenden Studie mit Hilfe der Cox-Regressions-Analyse die Langzeit-Therapie mit RAAS-Inhibitoren als ein unabhängiger Risikofaktor herausgestellt werden.

Die Daten sind damit vergleichbar mit einer Arbeit von Heinze und Mitarbeitern, die in einer retrospektiven Analyse von 2031 Patienten ebenfalls ein verbessertes Transplantat- und Patientenüberleben unter RAAS-Inhibitor-Therapie zeigen konnten [22]. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der „Collaborative Transplant Study“ von Opelz und Mitarbeitern, die in ihrer retrospektiven Analyse keinen Nutzen einer RAAS-Inhibitor-Therapie nach einer Nierentransplantation aufzeigen konnten [48]. Allerdings unterschieden sich die verschiedenen Studien in ihrem Design: in der Studie von Heinze wurden Patienten bereits nach drei Monaten, bei Opelz erst ein Jahr post transplantationem eingeschlossen. Heinze spekuliert, dass der Unterschied in der Effektivität der RAAS-Inhibitor-Therapie durch den unterschiedlichen Zeitpunkt des Studieneinschlusses erklärt ist. In der vorliegenden Datenanalyse wurde ein Protokoll analog zu dem von Opelz verwendet, dass jedoch die Ergebnisse von Heinze mit einem positiven Effekt einer RAAS-Inhibitor-Therapie bestätigt.

Proteinurie

Es ist bekannt, dass das Vorhandensein einer Proteinurie mit einem schlechten Transplantatüberleben assoziiert ist [17, 18, 72]. Eine Proteinurie >500 mg/d ein Jahr nach der Transplantation ist häufig durch das Auftreten einer Glomerulopathie bedingt, welches die Prognose des Transplantates deutlich limitiert [4]. Sowohl in der MDRD- als auch in der REIN-Studie korrelierte das Vorhandensein einer Proteinurie mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion in einem Kollektiv von Patienten mit diabetischen und nicht-diabetischen Nierenerkrankungen [35, 60]. Bei nicht-diabetischen Nierenerkrankungen konnte die COOPERATE Studie zeigen, dass eine Kombinationsbehandlung mit ACE-Inhibitoren und Sartanen einer Monotherapie unabhängig von der Höhe des arteriellen Blutdrucks überlegen ist [47]. Im Gegensatz dazu erbrachte die ONTARGET Studie keinen Vorteil einer kombinierten RAAS-Blockade in einem kardiovaskulären Hochrisikokollektiv [73]. Die Daten zu einer Doppelblockade nach einer Nierentransplantation sind bislang unvollständig [45].

In der vorliegenden Studie ist die Albuminurie ein starker unabhängiger Risikofaktor. Die Transplantatempfänger mit einer Proteinurie profitieren im Bezug auf das Transplantatüberleben deutlich von einer RAAS-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu den nicht-proteinurischen Patienten (Transplantatüberleben mit RAAS-Inhibitor-Therapie: 126 ± 5 Monate (KI 116-136), ohne RAAS-Inhibitor-Therapie: 106 ± 7 Monate (KI 91-120), Breslow $p < 0,05$). Die Eiweißausscheidung gilt hier als unabhängiger Risikofaktor, der Einfluss auf das mittlere Überleben der Transplantatnieren und der Mortalität der Patienten nimmt.

Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus konnte in mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden [13, 31, 61]. Eine Langzeit-RAAS-Inhibitor-Therapie wirkt sich positiv auf das Transplantat- und Patientenüberleben aus, was darauf schließen lässt, dass die Pathogenese der diabetischen Nephropathie in Transplantatnieren vergleichbar mit der nativer Nieren ist.

Fazit

Die Daten unterstützen damit die Forderung nach einer strengen Blutdruckeinstellung bei Patienten nach einer Nierentransplantation und lassen den Einsatz von RAAS-Inhibitoren zur Behandlung der PTHTN sinnvoll erscheinen. Der arterielle Blutdruck sollte bei Patienten nach einer Nierentransplantation ebenso restriktiv wie die Hypertonie bei Diabetikern oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion behandelt werden, wobei als Zielblutdruck ein Wert $<130/80$ mmHg angestrebt werden sollte.

5. Literaturverzeichnis

1. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicentre trial. *Lancet* 1983; 2(8357):986-989.
2. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.13 Analysis of patient and graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 4:60-67.
3. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5 Suppl 1):1-290.
4. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant* 2007; 7(12):2748-2756.
5. Barenbrock M, Kosch M, Joster E, Kisters K, Rahn KH, Hausberg M. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation. *J Hypertens* 2002; 20(1):79-84.

6. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99(18):2434-2439.
7. Bock HA. Chronic rejection and hypertension: a chicken-and-egg problem. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(7):1126-1128.
8. Brand E. [Who inherits what? Genetics of primary hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(46):2616-2617.
9. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23(4):647-655.
10. Brenner BM, Cooper ME, de ZD, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12):861-869.
11. Brenner BM, Milford EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(5 Suppl 2):66-72.
12. Brock TA, Smith JB, Overbeck HW. Relationship of vascular sodium-potassium pump activity to intracellular sodium in hypertensive rats. *Hypertension* 1982; 4(3 Pt 2):43-48.

13. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002; 62(4):1440-1446.
14. Curtis JJ, Laskow DA, Jones PA, Julian BA, Gaston RS, Luke RG. Captopril-induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporine-treated hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3(9):1570-1574.
15. Darlametsos IE, Varonos DD. Role of prostanoids and endothelins in the prevention of cyclosporine-induced nephrotoxicity. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001; 64(4-5):231-239.
16. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Martin de Francisco AL, Ruiz JC, Rodrigo E, Sanz de CS, et al. Association between pulse pressure and cardiovascular disease in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005; 5(2):394-398.
17. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4(8 Suppl):30-36.
18. First MR, Vaidya PN, Maryniak RK, Weiss MA, Munda R, Fidler JP, et al. Proteinuria following transplantation. Correlation with histopathology and outcome. *Transplantation* 1984; 38(6):607-612.

19. Hausberg M, Barenbrock M, Hohage H, Muller S, Heidenreich S, Rahn KH. ACE inhibitor versus beta-blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients. *Hypertension* 1999; 33(3):862-868.
20. Hausberg M, Kisters K, Kosch M, Rahn KH, Barenbrock M. Flow-mediated vasodilation and distensibility of the brachial artery in renal allograft recipients. *Kidney Int* 1999; 55(3):1104-1110.
21. Heinze G, Collins S, Benedict MA, Nguyen LL, Kramar R, Winkelmayr WC, et al. The association between angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use during postischemic acute transplant failure and renal allograft survival. *Transplantation* 2006; 82(11):1441-1448.
22. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr WC, Curhan GC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(3):889-899.
23. Heinze G, Oberbauer R. Does size matter? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9):2725-2726.
24. Hernandez D, Lacalzada J, Barragan A, Laynez I, Salido E, Barrios Y, et al. [Left ventricular hypertrophy after renal transplant: prevention and treatment]. *Nefrologia* 2004; 24 Suppl 4:43-48.

25. Hohage H, Kleyer U, Bruckner D, August C, Zidek W, Spieker C. Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Nephron* 1997; 75(2):160-165.
26. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135(2):73-87.
27. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(4):244-252.
28. Julien J, Farge D, Kreft-Jais C, Guyene TT, Plouin PF, Houssin D, et al. Cyclosporine-induced stimulation of the renin-angiotensin system after liver and heart transplantation. *Transplantation* 1993; 56(4):885-891.
29. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4(2):262-269.
30. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(6):1071-1081.

31. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3(2):178-185.
32. Kosch M, Levers A, Lang D, Bartels V, Rahn KH, Pavenstadt H, et al. A randomized, double-blind study of valsartan versus metoprolol on arterial distensibility and endothelial function in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(7):2280-2285.
33. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148(1):30-48.
34. Laskow DA, Curtis JJ. Post-transplant hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3(9):721-725.
35. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):461-470.
36. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329(20):1456-1462.

37. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(5):809-817.
38. Maier T, Hoyer J. [Monogenic hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(46):2601-2604.
39. Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. [ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(9):968-994.
40. Mange KC, Feldman HI, Joffe MM, Fa K, Bloom RD. Blood pressure and the survival of renal allografts from living donors. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(1):187-193.
41. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75(8):1291-1295.
42. Mimran A. Renal effects of antihypertensive agents in parenchymal renal disease and renovascular hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 Suppl 6:45-50.
43. Mimran A, Ribstein J. Antihypertensive therapy in renal disease and transplantation. *J Hypertens Suppl* 1992; 10(5):79-85.

44. Mimran A, Ribstein J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus calcium antagonists in the progression of renal diseases. *Am J Hypertens* 1994; 7(9 Pt 2):73-81.
45. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321(7274):1440-1444.
46. Mourad G, Ribstein J, Mimran A. Converting-enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine-treated renal transplants. *Kidney Int* 1993; 43(2):419-425.
47. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9352):117-124.
48. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998; 53(1):217-222.

49. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Dohler B. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11):3257-3262.
50. Orth SR, Amann K, Strojek K, Ritz E. Sympathetic overactivity and arterial hypertension in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 Suppl 1:67-69.
51. Orth SR, Viedt C, Amann K, Ritz E. Endothelin in renal diseases and cardiovascular remodeling in renal failure. *Intern Med* 2001; 40(4):285-291.
52. Pankow JS, Jacobs DR, Jr., Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27(3):775-780.
53. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, Cannella G. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation* 2009; 87(12):1864-1869.

54. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123(10):754-762.
55. Rahn KH, Barenbrock M, Fritschka E, Heinecke A, Lippert J, Schroeder K, et al. Effect of nitrendipine on renal function in renal-transplant patients treated with cyclosporin: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9188):1415-1420.
56. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106(3):286-288.
57. Remuzzi G. Renoprotective effect of ACE inhibitors: dissecting the molecular clues and expanding the blood pressure goal. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(5):951-954.
58. Rettig R. Does the kidney play a role in the aetiology of primary hypertension? Evidence from renal transplantation studies in rats and humans. *J Hum Hypertens* 1993; 7(2):177-180.
59. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010.

60. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998; 352(9136):1252-1256.
61. Sanfilippo F, Vaughn WK, LeFor WM, Spees EK. Multivariate analysis of risk factors in cadaver donor kidney transplantation. *Transplantation* 1986; 42(1):28-34.
62. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142(5):342-351.
63. Savage D, Perkins J, Hong LC, Bund SJ. Functional evidence that K⁺ is the non-nitric oxide, non-prostanoid endothelium-derived relaxing factor in rat femoral arteries. *Vascul Pharmacol* 2003; 40(1):23-28.
64. Schwenger V, Zeier M, Ritz E. Hypertension after renal transplantation. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3(5):434-439.
65. Sennesael J, Lamote J, Violet I, Tasse S, Verbeelen D. Comparison of perindopril and amlodipine in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Hypertension* 1995; 26(3):436-444.

66. Staessen JA, Wang JG, Brand E, Barlassina C, Birkenhager WH, Herrmann SM, et al. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a Caucasian population. *J Hypertens* 2001; 19(8):1349-1358.
67. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9290):1305-1315.
68. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21(6):1055-1076.
69. Stewart PM, Wallace AM, Valentino R, Burt D, Shackleton CH, Edwards CR. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* 1987; 2(8563):821-824.
70. 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(1):77-81.
71. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(11):1983-1992.

72. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23):1725-1730.
73. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9644):1174-1183.
74. Zhang W, Li JL, Hosaka M, Janz R, Shelton JM, Albright GM, et al. Cyclosporine A-induced hypertension involves synapsin in renal sensory nerve endings. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(17):9765-9770.

6. Abkürzungsverzeichnis

ACE Angiotensin converting enzyme

AT 1 Angiotensin 1

BMI Body-Mass-Index

CAN Chronische Transplantat-Nephropathie, (chronic allograft nephropathy)

CNI Calcineurin-Inhibitoren

CMV Cytomegalie Virus

CNI Calcineurininhibitoren

CTR controlled blood pressure in renal transplant recipients

CyA Cyclosporin A

Harnstoff-N Harnstoff-Stickstoff

ISH	International Society of Hypertension
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
n	Anzahl der Patienten
NO	Stickstoffmonoxid
Non-CTR	non controlled blood pressure in renal transplant recipients
pAVK	periphere arterielle Verschußkrankheit
PTHTN	Posttransplantations-Hypertonie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SEM	Standardfehler (standard error of the mean)

STABW	Standardabweichung
TAC	Tacrolimus
TIA	tansitorisch ischämische Attacke
TGF beta	Transforming Growth Factor beta
WHO	World Health Organisation

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der arteriellen Hypertonie

Tabelle 2: Ursachen der Posttransplantations-Hypertonie

Tabelle 3: Demographische Daten, eingeteilt in die Gruppen CTR-, Non-CTR.

Ergebnisse angegeben als Mittelwert \pm STABW.

Tabelle 4: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressions-Analyse

In der Tabelle sind die Signifikanzwerte p , das Konfidenzintervall und die Hazard-Ratio für die einzelnen Parameter angegeben.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeigt die möglichen medikamentösen Wirkstoffkombinationen zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Der schwarze Verbindungsbalken zwischen den einzelnen Medikamenten zeigt eine empfohlene Kombination (synergistische Wirkung) von Medikamenten. Die gestrichelte Linie zeigt mögliche Kombinationen.

Abbildung 2: Zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten nach dem arteriellen Blutdruck. Das Patientenkollektiv ist in die Gruppen CTR und Non-CTR eingeteilt. Dem Balkendiagramm ist zu entnehmen, dass in der CTR-Gruppe 329 Patienten (37,1%) sind, in der Non-CTR-Gruppe 558 Patienten (62,9%).

Abbildung 3: Zeigt den mittleren arteriellen Blutdruck 12 Monate nach der Nierentransplantation in einem Balkendiagramm. Die Einteilung des Kollektivs erfolgt in CTR und Non-CTR. Die schwarzen Balken zeigen jeweils den mittleren systolischen Blutdruck in der CTR und Non-CTR-Gruppe, die grauen Balken den mittleren diastolischen Blutdruck. In der CTR-Gruppe liegt der mittlere systolische Blutdruck bei 121 mmHg und in der Non-CTR-Gruppe bei 144 mmHg. Der

mittlere diastolische Blutdruck liegt in der CTR-Gruppe bei 74 mmHg und in der Non-CTR-Gruppe bei 86 mmHg.

Abbildung 4: Zeigt den Pulsdruck in den zwei Gruppen CTR und Non-CTR, angeben in mmHg. Der mittlere Pulsdruck in der CTR-Gruppe liegt bei 46 mmHg mit einer Standardabweichung von ± 4 mmHg. In der Non-CTR-Gruppe liegt der mittlere Pulsdruck bei 59 mmHg mit einer Standardabweichung von ± 7 mmHg.

Abbildung 5: Zeigt eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der arteriellen Hypertonie. Auf der X-Achse sind die Angaben für die Dauer in Monaten und auf der Y-Achse das kummulative Überleben abzulesen. Das Kollektiv wurde in die Gruppen CTR- und Non-CTR eingeteilt. Das mittlere Transplantatüberleben liegt bei 150 Monaten mit einem SEM von ± 8 Monaten und in der Non-CTR-Gruppe von 124 Monaten mit einem SEM von ± 4 Monaten. Das Signifikanzniveau ermittelt nach Breslow liegt bei $p < 0,05$.

Abbildung 6: Zeigt das Transplantatüberleben bei Patienten mit einer RAAS-Inhibitor-Therapie in der CTR-Gruppe. Die Überlebenskurve ist nach Kaplan-Meier errechnet worden. Auf der X-Achse sind die Angaben für die Dauer in Monaten und auf der Y-Achse das kummulative Überleben abzulesen. Das mittlere Überleben liegt in dem

Patientenkollektiv mit einer RAAS-Inhibitor-Therapie bei 164 Monaten mit einem SEM von ± 10 Monaten und in dem Kollektiv ohne eine RAAS-Inhibitor-Therapie von 134 Monaten mit einem SEM von ± 5 Monaten. Die Signifikanz nach Breslow liegt bei $p < 0,001$.

Abbildung 7: Zeigt eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Dargestellt

ist das Transplantatüberleben in der Non-CTR-Gruppe. Das Transplantatüberleben ist in Abhängigkeit einer oder keiner antihypertensiven Therapie mit RAAS-Inhibitoren dargestellt. Auf der X-Achse sind die Angaben für die Dauer in Monaten und auf der Y-Achse das kummulative Überleben abzulesen. Das mittlere Transplantatüberleben für das mit RAAS-Inhibitoren therapierte Kollektiv liegt bei 134 Monaten (SEM ± 5) und in der Gruppe ohne RAAS-Inhibitor-Therapie bei 109 Monaten (SEM ± 7). Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied (Breslow von $p < 0,001$).

Abbildung 8: Zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten entsprechend ihrer

Eiweißausscheidung. 344 Patienten (38,8%) haben keine Proteinurie. 404 Patienten (45,5%) zeigen eine Mikroproteinurie von 30-300 mg/d. 139 Patienten (15,7%) haben eine Makroproteinurie von > 300 mg/d.

Abbildung 9: Zeigt eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Dargestellt ist das

Transplantatüberleben in Abhängigkeit der Eiweißausscheidung. Auf der X-Achse sind die Angaben für die Dauer in Monaten und auf der Y-Achse das kumulative Überleben abzulesen. Die schwarze Überlebenskurve zeigt das Transplantatüberleben bei Patienten ohne Proteinurie. Ein mittleres Transplantatüberleben von 159 Monaten (SEM±8) liegt vor. Der graue Graph zeigt das mittlere Transplantatüberleben für Patienten mit einer Mikroalbuminurie (30-300 mg/d). Ein mittleres Transplantatüberleben von 123 Monaten (SEM±5) ist abzulesen. Die gestrichelte Überlebenskurve zeigt das Transplantatüberleben für Patienten mit einer Makroproteinurie von >300 mg/d. Ein mittleres Transplantatüberleben von 103 Monaten (SEM±5) ist zu entnehmen. Das Signifikanzniveau ermittelt mit Breslow liegt bei $p < 0,001$.

Abbildung 10: Zeigt die multivariate Cox-Regressionsanalyse nach der Methode

Rückwärts-LR berechnet. In der X-Achse ist der Hazard-Ratio-Wert für die einzelnen Parameter abzulesen. Ein Wert >1 stellt einen Parameter mit einem negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben dar. Ein Wert <1 hat einen positiven Einfluss auf das Transplantatüberleben.

9. Lebenslauf

10. Danksagung

Träume
sind der Schlüssel zum Glück.
Seine Träume wahr zu machen,
ist der Schlüssel zum Erfolg.

[Sergio Bambaren: "Das weiße Segel"]

Ich danke all denen, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen und dabei
verhalfen einen Traum zu leben.

Besonderen Dank an:

Fr. Priv.-Doz. Dr. med. Uta Hillebrand

Fr. Dr. med. Stefanie Reiermann

Fr. Dr. med. Pia Lebiedz

Hr. Dr. med Karsten Loley

Fr. Susanna Wand