

**Aus dem Nephrologischen Zentrum Emsland
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Hohage
und der Medizinischen Poliklinik und Klinik D des Universitätsklinikums
Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Pavenstädt -**

**Über den Zusammenhang von β -Blocker-Therapie und
Gewichtsveränderungen bei Patienten vor und nach Nierentransplantation**

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

**vorgelegt von
Atzeni, Andreas
aus Herford
2006**

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. M. Steinmetz

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Hohage

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2006

Aus dem Nephrologischen Zentrum Emsland

Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Hohage

und der Medizinischen Poliklinik und Klinik D des Universitätsklinikums Münster

Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Pavenstädt

Referent: Priv.-Doz. Dr. M. Steinmetz

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Hohage

ZUSAMMENFASSUNG

Über den Zusammenhang von β -Blocker-Therapie und Gewichtsveränderungen bei Patienten vor und nach Nierentransplantation

Andreas Atzeni

Betablocker sind langjährig bewährte Medikamente zur Therapie der arteriellen Hypertonie. Insbesondere beim Vorliegen manifester kardiovaskulärer Folgeerkrankungen wie einer koronaren Herzerkrankung oder einer Herzinsuffizienz gibt es nachgewiesene kardioprotektive Effekte. Aufgrund von Daten aus Observationsstudien wird postuliert, daß bestimmte Betablocker eine klinisch relevante Gewichtszunahme verursachen. Übergewicht ist anerkannter Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung und Transplantations-assoziierte Folgekomplikationen wie Wundheilungsstörungen, vermindertes Graftüberleben bis zu einem vorzeitigen Versterben des Patienten mit einem funktionierendem Organ. Ob die bei dem Kollektiv -überwiegend nierengesunder Patienten – erarbeiteten Hypothesen auch dialysepflichtige/ nierentransplantierte Patienten gelten, ist unklar, zumal jüngere Publikationen auch günstige Einflüsse eines höheren Gewichts bei Dialysepatienten und anderen Patientengruppen mit schwerwiegenden Erkrankungen zeigen konnten.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht diese Fragestellung in Form einer retrospektiven Analyse an 221 dialysepflichtigen Patienten, die im Verlauf nierentransplantiert wurden, zu beantworten. Das durchschnittlich höhere Gewicht von Patienten vor Nierentransplantation, die mit einem Betablocker behandelt wurden, konnte validiert werden.

Die Analyse der Gewichtsverteilung vor Nierentransplantation zeigte aber auch , daß trotz des häufigen Gebrauchs von Betablockern, die Mehrzahl der Patienten als normalgewichtig zu betrachten war, und somit eine klinische relevante Gewichtszunahme bei Patienten unter Nierenersatzbehandlung nicht anzunehmen ist.

Eine signifikante Gewichtszunahme konnte ein Jahr nach erfolgter Nierentransplantation weder bei Patienten in der Betablockergruppe noch in der Nicht-Betablockergruppe dokumentiert werden.

Analoge Effekte einer Betablockertherapie bei nierengesunden Patienten und Dialysepatienten dürfen daher nicht angenommen werden und müssen in prospektiven Untersuchungen validiert werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2006

Für Mino, meine Eltern und Großeltern

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	2
1.1	ARTERIELLE HYPERTONIE UND ADIPOSITAS - BEDEUTUNG UND DEFINITION	2
1.1.1	<i>Hypertonie bei Patienten mit Dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.....</i>	<i>2</i>
1.1.2	<i>Hypertonie nach Nierentransplantation.....</i>	<i>4</i>
1.2	ADIPOSITAS	7
1.2.1	<i>Bedeutung und Definition.....</i>	<i>7</i>
1.2.2	<i>Prävalenz vor Nierentransplantation.....</i>	<i>8</i>
1.2.3	<i>Prävalenz nach Nierentransplantation.....</i>	<i>9</i>
1.3	ANTIHYPERTENSIVE THERAPIE	12
1.3.1	<i>Behandlungsrichtlinien</i>	<i>12</i>
1.3.2	<i>Medikamente.....</i>	<i>13</i>
1.3.3	<i>Bei Nierenerkrankungen.....</i>	<i>13</i>
1.3.4	<i>Bei Adipositas.....</i>	<i>14</i>
1.3.5	<i>Bei Dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.....</i>	<i>14</i>
1.3.6	<i>Nach Nierentransplantation</i>	<i>14</i>
1.4	BETABLOCKER UND ADIPOSITAS.....	15
1.4.1	<i>Mechanismen der Adipositas assoziierten Hypertonie.....</i>	<i>15</i>
1.4.2	<i>Mechanismen der Gewichtszunahme unter β-Blocker Therapie.....</i>	<i>16</i>
1.5	FRAGESTELLUNG.....	19
2	METHODEN.....	20
2.1	ERHEBUNG DER DATEN	20
2.2	AUSWERTUNG UND STATISTIK	20
3	PATIENTEN.....	22
4	ERGEBNISSE	23
4.1	KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN.....	23
4.2	URSACHEN DER TERMINALEN NIERENINSUFFIZIENZ.....	24
4.3	ANTIHYPERTENSIVE THERAPIE VOR NIERENTRANSPLANTATION.....	25
4.4	MEDIKATION MIT ANTIHYPERTENSIVA BEI PATIENTEN MIT BETABLOCKER-/ NICHT-BETABLOCKER.....	26
4.5	ART UND VERTEILUNG DER ANTIHYPERTENSIVEN KOMEDIKATION BEI PATIENTEN MIT BETABLOCKER-/ NICHT-BETABLOCKERTHERAPIE.....	27
4.6	VERGLEICH DER HÄUFIGKEIT EINER THERAPIE MIT GLUKOKORTIKOIDEN IN DER BETABLOCKER-/ NICHT-BETABLOCKERGRUPPE.....	28

4.7	VERGLEICH DER INTENSITÄT DER GLUKOKORTIKOIDTHERAPIE IN DER BETABLOCKER- / NICHT-BETABLOCKERGRUPPE	29
4.8	VERGLEICH DER REJEKTIONSHÄUFIGKEIT IN DER BETABLOCKER- / NICHT-BETABLOCKERGRUPPE	31
4.9	VERGLEICH DER NIERENFUNKTION ZWISCHEN PATIENTEN MIT /OHNE BETABLOCKERTHERAPIE	32
4.10	GEWICHTSVERLAUF NACH NIERENTRANSPLANTATION.....	34
4.11	BMI VERTEILUNG VOR UND NACH NIERENTRANSPLANTATION.....	35
4.12	BMI-/ GEWICHTSUNTERSCHIEDE UNTER BETABLOCKER-/ NICHT-BETABLOCKERTHERAPIE VOR/ NACH NIERENTRANSPLANTATION	37
4.13	BMI- / GEWICHTSUNTERSCHIEDE UNTER BETA-BLOCKER- / NICHT-BETA-BLOCKERTHERAPIE VOR / NACH NIERENTRANSPLANTATION	40
4.14	BMI - UND GEWICHTSSTATISTIKEN FÜR DIE BEDINGUNGEN „BETABLOCKER JA / NEIN“ SOWIE FÜR DIE MESSPUNKTE „ VOR TX / NACH TX“	42
4.15	BETABLOCKER-THERAPIE NACH BMI-UNTERGRUPPEN VOR NIERENTRANSPLANTATION	44
4.16	GEWICHTSVERLAUF UNTER BETABLOCKER-THERAPIE.....	45
4.17	GEWICHTSVERLAUF UNTER NICHT -BETA- BLOCKERTHERAPIE	46
4.18	KOVARIANZANALYSE MIT DEM BEDINGUNGS-FAKTOR „BETA-BLOCKER JA / NEIN“ UND DEN PARAMETERN „BMI VOR TRANSPLANTATION“ UND „GEWICHT VOR TRANSPLANTATION“ ALS KOVARIATE.....	47
4.19	GEWICHTSZUNAHME NACH BMI-UNTERGRUPPEN	49
4.20	RELEVANTE (>2 KG) GEWICHTSZUNAHME NACH TRANSPLANATION NACH BMI-UNTERGRUPPEN.....	50
4.21	GEWICHTSZUNAHME UNTER BETABLOCKER-THERAPIE NACH BMI-UNTERGRUPPEN.....	51
4.22	RELEVANTE GEWICHTSZUNAHME UNTER BETABLOCKER-THERAPIE NACH BMI	52
4.23	VERGLEICHE DER GEWICHTSÄNDERUNGEN ZWISCHEN DEN BMI GRUPPEN BEI PATIENTEN OHNE BETABLOCKERTHERAPIE	53
4.24	VERGLEICHE DER GEWICHTSÄNDERUNGEN ZWISCHEN DEN BMI GRUPPEN BEI PATIENTEN OHNE BETABLOCKERTHERAPIE	55
5	DISKUSSION	57
5.1	ANTIHYPERTENSIVE THERAPIE BEI DIALYSEPATIENTEN UND NIERENTRANSPLANTIERTEN.....	57
5.2	CHARAKTERISIERUNG DER RENALEN GRUNDERKRANKUNGEN, DIE ZUR TERMINALEN NIERENINSUFFIZIENZ FÜHRTEN.....	58
5.3	BASALE GEWICHTE / BMI VOR NIERENTRANSPLANTATION	59
5.4	VERHALTEN DES GEWICHTS / DER BMI NACH NIERENTRANSPLANTATION	60
5.5	EINFLUß DER NIERENFUNKTION AUF GEWICHTSÄNDERUNGEN.....	62
5.6	BEDEUTUNG VON REJEKTIONEN FÜR DEN GEWICHTSVERLAUF	63
5.7	ERFORDERT EINE BETABLOCKERTHERAPIE MEHR IMMUNSUPPRESSION?	65

5.8	IST EIN VERZICHT AUF BETABLOCKER BEI DER ANTIHYPERTENSIVEN THERAPIE VON DIALYSEPATIENTEN / NIERENTRANSPANTIERTEN GERECHTFERTIGT?	66
6	BIBLIOGRAPHIE	70

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: VERTEILUNG DER GRUNDERKRANKUNGEN, DIE ZUR DIALYSEPFLICHTIGKEIT FÜHRTEN	24
ABBILDUNG 2: ANTIHYPERTENSIVE THERAPIE VOR NIERENTRANSPLANTATION	25
ABBILDUNG 3: MEDIKATION MIT ANTIHYPERTENSIVA BEI PATIENTEN MIT BETABLOCKER- / NICHT- BETABLOCKERTHERAPIE	26
ABBILDUNG 4: ART UND VERTEILUNG DER ANTIHYPERTENSIVEN KOMEDIKATION BEI PATIENTEN MIT BETABLOCKER- / NICHT-BETABLOCKERTHERAPIE	27
ABBILDUNG 5: VERGLEICH DER HÄUFIGKEIT EINER GLUKOKORTIKOIDTHERAPIE BEI PATIENTEN MIT UND OHNE BETABLOCKERTHERAPIE	28
ABBILDUNG 6: VERGLEICH DER GLUKOKORTIKOIDOSIS IN DER BETABLOCKER- / NICHT- BETABLOCKERGRUPPE	29
ABBILDUNG 7: HÄUFIGKEIT VON TRANSPLANTATABSTOßUNGEN IN DER BETABLOCKER- / NICHT- BETABLOCKERGRUPPE	31
ABBILDUNG 8: VERGLEICH DER NIERENFUNKTION IN DER BETABLOCKER/ NICHT-BETABLOCKERGRUPPE	32
ABBILDUNG 9: GEWICHTSÄNDERUNGEN NACH NIERENTRANSPLANTATION	34
ABBILDUNG 10: BMI VERTEILUNG VOR NIERENTRANSPLANTATION	35
ABBILDUNG 11: BMI VERTEILUNG NACH NIERENTRANSPLANTATION	35
ABBILDUNG 12: BMI MITTELWERTE BEI PATIENTEN MIT / OHNE BETABLOCKERTHERAPIE VOR UND NACH NIERENTRANSPLANTATION	37
ABBILDUNG 13: GEWICHTSMITTELWERTE BEI PATIENTEN MIT /OHNE BETABLOCKERTHERAPIE VOR UND NACH NIERENTRANSPLANTATION	38
ABBILDUNG 14: ANTEIL DER PATIENTEN MIT BETABLOCKER-THERAPIE NACH BMI UNTERGRUPPE	44
ABBILDUNG 15: GEWICHTSVERLAUF UNTER BETABLOCKERTHERAPIE	45
ABBILDUNG 16: GEWICHTSVERLAUF UNTER NICHT -BETA-BLOCKERTHERAPIE	46
ABBILDUNG 17: GEWICHTSZUNAHME NACH BMI-UNTERGRUPPEN	49
ABBILDUNG 18: KLINISCH RELEVANTE (>2KG) GEWICHTSZUNAHME NACH BMI UNTERGRUPPEN	50
ABBILDUNG 19: GEWICHTSZUNAHME UNTER BETABLOCKER-THERAPIE NACH BMI-UNTERGRUPPEN	51
ABBILDUNG 20: RELEVANTE GEWICHTSZUNAHME UNTER BETABLOCKER-THERAPIE NACH BMI- UNTERGRUPPEN	52

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ALTER UND GESCHLECHT DER PATIENTEN ZUM DIALYSEBEGINN UND ZUM ZEITPUNKT DER NIERENTRANSPLANTATION	23
TABELLE 2: DESKRIPTIVE STATISTIK ZUR INTENSITÄT DER GLUKOKORTIKOIDTHERAPIE BEI PATIENTEN MIT UND OHNE BETABLOCKERTHERAPIE	29
TABELLE 3: DESKRIPTIVE STATISTIK ZUM VERGLEICH DER NIERENFUNKTION ZWISCHEN PATIENTEN MIT UND OHNE BETABLOCKERTHERAPIE	32
TABELLE 4: KOLMOGOROFF – SMIRNOV - TEST AUF NORMALVERTEILUNG	36
TABELLE 5: BMI UNTERSCHIEDE UNTER BETA-BLOCKER-/NICHT-BETABLOCKERTHERAPIE VOR UND NACH NIERENTRANSPLANTATION	40
TABELLE 6: GEWICHTSUNTERSCHIEDE UNTER BETA-BLOCKER- / NICHT-BETABLOCKERTHERAPIE VOR UND NACH NIERENTRANSPLANTATION.....	40
TABELLE 7: DESKRIPTIVE STATISTIK ZUM BMI UNTER BETABLOCKER- / NICHT-BETABLOCKER THERAPIE VOR UND NACH NIERENTRANSPLANTATION	42
TABELLE 8: DESKRIPTIVE STATISTIK ZUM GEWICHT UNTER BETABLOCKER- / NICHT-BETABLOCKER THERAPIE VOR UND NACH NIERENTRANSPLANTATION	42
TABELLE 9: KOVARIANZANALYSE ZUM VERGLEICH BMI ÄNDERUNG BEI PATIENTEN MIT UND OHNE BETABLOCKERTHERAPIE VOR UND NACH NIERENTRANSPLANATION	47
TABELLE 10: KOVARIANZANALYSE ZUM VERGLEICH EINER GEWICHTS ÄNDERUNG BEI PATIENTEN MIT UND OHNE BETABLOCKERTHERAPIE VOR UND NACH NIERENTRANSPLANATION.....	47
TABELLE 11: VERGLEICH DER MITTLEREN GEWICHTZUNAHME ZWISCHEN PATIENTEN MIT EINEM AUSGANGS-BMI VON $\leq 24,9$ VERSUS 25-29,9	53
TABELLE 12: VERGLEICH DER MITTLEREN GEWICHTZUNAHME ZWISCHEN PATIENTEN MIT EINEM AUSGANGS-BMI VON $\leq 24,9$ VERSUS ≥ 30	53
TABELLE 13: VERGLEICH DER MITTLEREN GEWICHTZUNAHME ZWISCHEN PATIENTEN MIT EINEM AUSGANGS-BMI VON 25-29,9 VERSUS ≥ 30	54
TABELLE 14: VERGLEICH DER MITTLEREN GEWICHTZUNAHME ZWISCHEN PATIENTEN MIT EINEM AUSGANGS-BMI VON $\leq 24,9$ VERSUS 25-29,9	55
TABELLE 15: VERGLEICH DER MITTLEREN GEWICHTZUNAHME ZWISCHEN PATIENTEN MIT EINEM AUSGANGS-BMI VON $\leq 24,9$ VERSUS ≥ 30	55
TABELLE 16: VERGLEICH DER MITTLEREN GEWICHTZUNAHME ZWISCHEN PATIENTEN MIT EINEM AUSGANGS-BMI VON 25-29,9 VERSUS ≥ 30	56

Abkürzungen

ACE	: angiotensin converting enzyme
ADMA	: Asymmetrisches Dimethylarginin
AT 1	: Angiotensin 1
AWMF	: Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften
BMI	: body mass index
GFR	: glomeruläre Filtrationsrate
FK 506	: entspricht Prograf
HDL	: high density lipoproteine
kg	: Kilogramm
LDL	: low density lipoproteine
MIA	: Malnutritions-Inflamations-Syndrom
m ²	: Quadratmeter
mmHg	: Millimeter Quecksilber
MHC	: major histocompatibility complex
NaCl	: Natriumchlorid
NEAT	: non exercise-associated thermogenesis
NO	: Stickoxid
NYHA	: New York Heart Association
pAVK	: periphere arterielle Verschlusskrankheit
RPGN	: rapid progressive Glomerulonephritis
URSRD	: United States Renal Data System
WHO	: World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie und Adipositas - Bedeutung und Definition

1.1.1 Hypertonie bei Patienten mit Dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

Prävalenz

Die arterielle Hypertonie ist von weitreichender Bedeutung für die Gesundheit der gesamten Bevölkerung. Sie ist ein wichtiger Risikofaktor für Erkrankungen des zerebralen Systems, für die koronare Herzkrankheit und die chronische Herzinsuffizienz sowie für die Entstehung eines chronischen Nierenversagens und peripherer Durchblutungsstörungen. Pro Jahr versterben in Deutschland mehr als 400000 Personen an Krankheiten aus dieser Gruppe.(30)

Bluthochdruck findet sich besonders häufig bei Patienten unter konventioneller Hämodialysebehandlung.(94) Zwischen 50-90% aller Dialysepatienten weisen Blutdruckwerte >140/90 mmHg auf und nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten ist der Blutdruck adäquat eingestellt.(23) Wie auch in der Allgemeinbevölkerung korreliert die arterielle Hypertonie bei Dialysepatienten unabhängig von anderen Faktoren mit Morbidität und Mortalität.(28) Charra et al fanden ein schlechteres Überleben bei Dialysepatienten, deren prädialytischer mittlerer Blutdruck größer als 99 mmHg gemessen wurde.(20) Im Gegensatz dazu kann das Überleben an der Dialyse verbessert werden, wenn durch lange, langsame Dialysesitzungen der Blutdruck durch Kontrolle der vermehrten Extrazellulärflüssigkeit gesenkt wird.(6)

Pathophysiologie

Der Bluthochdruck bei Dialysepatienten ist multifaktoriell bedingt. Zu den möglichen Einflußfaktoren für die Genese des Bluthochdrucks bei Dialysepatienten zählen unter anderem das Dialyseregime, die tägliche Natriumzufuhr, der Natriumgehalt des Dialysats, der sekundäre Hyperparathyreoidismus, die Applikation von Erythropoetin zur Korrektur der renalen Anämie, genetische Faktoren, Urämietoxine und eine gestörte Endothel-abhängige Vasodilatation.(53) Am häufigsten findet sich jedoch ein vermehrtes extrazelluläres Volumen als Folge einer verminderten

Natriumexkretionskapazität und eine Störung des Renin-Angiotensin Systems. So fanden Lins et al bei hypertensiven Dialysepatienten ein signifikant höheres Gesamtkörperwasser im Vergleich zu nicht hypertensiven Dialysepatienten.(70)

Da ein vermehrtes extrazelluläres Volumen - wie zum Beispiel bei Patienten mit nephrotischem Syndrom - nicht zwangsläufig mit einer Blutdruckerhöhung einhergehen muß, spielen vermutlich auch Regulationsstörungen auf Gefäßebene bei der Blutdruckentstehung bei terminaler Niereninsuffizienz eine Rolle. Mailloux identifizierte eine inadäquate Angiotensin II-Ausschüttung im Verhältnis zum Volumen- und Natriumstatus, eine erhöhte Sensivität gegenüber endogenen Vasopressoren, ein erhöhtes Herzzeitvolumen im Verhältnis zu einem deutlich gesteigerten peripheren Widerstand und eine Dysregulation des endogenen Vasokonstriktorensystems als mögliche Einflussgrößen. (73)

Eine zusätzliche Rolle spielt wahrscheinlich ein erhöhter intrazellulärer Calciumgehalt im Rahmen des sekundären Hyperparathyreoidismus. Mit dieser Hypothese vereinbar ist die Beobachtung, daß die Korrektur des Hyperparathyreoidismus entweder durch Vitamin D Gabe oder eine Parathyreoidektomie den Blutdruck senkt.(90)

Die Frage, welchen Stellenwert die interdialytische Gewichtszunahme bei der Pathogenese hat, ist nicht zweifelfrei zu beantworten, da hierzu zum Teil widersprüchliche Untersuchungsergebnisse vorliegen. Es scheint zumindest möglich, ca. 60 % der Dialysepatienten allein über die Dialysebehandlung normotensiv einzustellen, indem man den extrazellulären Volumen- und damit den Gewichtsüberschuß korrigiert. (43)

Neben der Störung der Flüssigkeitshomoöstase ist wahrscheinlich eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems an der Hypertonieentstehung bei dialysepflichtigen Patienten beteiligt.(18,83) Converse konnte zeigen, daß bei Dialysepatienten die sympathische Nervenentladungsfrequenz 2,5 fach höher ist als bei Normalpersonen.(27)

Eine bedeutende Rolle bei der Hämodialyse assoziierten Hypertonie spielt darüber hinaus eine gestörte Vasoregulation. Im Endothel werden Vasodilatoren wie Prostacyclin und NO synthetisiert. NO ist ein Produkt von

L-Arginin. Es ist bekannt, dass die NO Produktion durch das Gefäßendothel durch asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) gehemmt wird. ADMA akkumuliert bei chronischem Nierenversagen, kann aber durch eine Dialysebehandlung effektiv eliminiert werden.(107)

1.1.2 Hypertonie nach Nierentransplantation

Prävalenz

Eine arterielle Hypertonie nach Nierentransplantation ist häufig und bedeutet für die Patienten ein erheblich gesteigertes Risiko für die Entwicklung einer vorzeitigen koronaren Herzerkrankung. Eine Postransplantationshypertonie erhöht das Risiko für ein Allograftversagen und für die Verschlechterung der Transplantatfunktion.(62,96) In der bisher größten untersuchten Kohorte fanden Fontan und seine Mitarbeiter bei 680 Nierentransplantierten, die mit einer Cyclosporin basierten Immunsuppression behandelt wurden, eine Prävalenz der Hypertonie von 78 % ein Jahr nach erfolgreicher Nierentransplantation. Bei 65 % der Patienten bestand bereits vor der Nierentransplantation eine Hypertonie. Im weiteren Verlauf über eine Jahr nach der Transplantation hinaus war noch bei 71-73 % der Patienten eine Hypertonie nachweisbar.(39) Die Genese der Posttransplantationshypertonie scheint multifaktoriell bedingt zu sein.(116)

Pathophysiologie

Einfluss der Immunsuppressiva

In der Vor-Cyclosporinära betrug die Prävalenz der Hypertonie bei Nierentransplantierten 40-50 % und wurde vor allem im Zusammenhang mit einer chronischen Allograftnephropathie gesehen.(37) Mit der Einführung von Cyclosporin konnte ein Anstieg der Inzidenz der Hypertonie auf 60-70 % bei Nierentransplantierten und bis auf 90 % bei anderweitig Organtransplantierten Patienten beobachtet werden.(37) Dieser Zusammenhang war anfangs nicht klar erkennbar, da eine Cyclosporin basierte Immunsuppression einerseits zu einem gewissen Grad an Tubulusschaden führt, der zu einer Prädisposition für

eine Hypertonie führen könnte, und andererseits Glukokortikoide, die ebenfalls über bekannte Mechanismen einen Bluthochdruck erzeugen können, die Cyclosporineffekte verstärken könnten.

Man geht heute davon aus, daß Cyclosporin über seinen molekularen immunsuppressiven Wirkmechanismus auch zur Hypertonieentstehung beiträgt. Calcineurin spielt eine bedeutsame Rolle bei der Inhibition der T-Zell-Aktivierung, indem es die Dephosphorylierung blockiert, die letztlich zur Interleukin-2 Gentranskription führt. Calcineurin konnte mittlerweile im Nierengewebe, im Nervensystem und in der glatten Gefäßmuskulatur nachgewiesen werden - alles mögliche Zielorte einer Cyclosporin-induzierten Hypertonie. Calcineurininhibitoren wie Cyclosporin bewirken an den genannten Orten eine Natriumretention und eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems. Cyclosporin und auch der neuere Calcineurininhibitor Tacrolimus führen beide zu einer Vasokonstriktion der afferenten präglomerulären Arteriolen. Als Folge kommt es zu einer Reduktion des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate.(92) Diese reversiblen Effekte sind zum Teil Endothelin vermittelt, hinzu kommen eine Imbalance zwischen Vasokonstriktoren und Vasodilatoren, zum Beispiel Thromboxan A₂ und Prostaglandin E₂, eine Hemmung der NO-Synthetase und eine Aktivierung des Renin-Angiotension Systems.(19) In Experimenten konnten Takeda und Mitarbeiter zeigen, daß die Gabe eines Endothelin-Rezeptorantagonisten eine Cyclosporin induzierte Hypertonie kontrollieren kann. Ligtenberg konnte bei 17 Nierentransplantierten nachweisen, daß es nach einem Switch der Immunsuppression von Cyclosporin auf Tacrolimus zu einer signifikanten Reduktion des mittleren Blutdrucks am Tag und des nächtlichen systolischen und diastolischen Blutdrucks kommt. Darüber hinaus konnte eine erneute Verschlechterung des Blutdruck auf Vorkonversionswerte dokumentiert werden, wenn man die Medikation wieder von Tacrolimus auf Cyclosporin A änderte.(69) Ähnliche günstige Effekte einer Konversion der Immunsuppression auf das Blutdruckverhalten zeigte auch Friedmann bis zu zwei Jahre nach Umstellung der Medikation von Cyclosporin auf Tacrolimus.(42) Hohage et al konnten in 24-Stunden-Blutdruckmessungen darüber hinaus einen reduzierten

Antihypertensivabedarf unter FK506 Therapie im Vergleich zu mit Cyclosporin A behandelten Patienten dokumentieren.(51)

Andere Mechanismen

Es gibt Hinweise, daß eine transplantierte Niere entweder prohypertensive oder antihypertensive Eigenschaften haben kann. So konnte in einer Studie mit 85 Patienten gezeigt werden, daß Blutdruckerhöhungen und ein vermehrter Bedarf an antihypertensiver Medikation bei normotensiven Empfängern einer Niere eines hypertensiven Spenders deutlich häufiger auftraten als bei hypertensiven Empfängern einer „hypertensiven“ Niere.(45)

In der unmittelbaren Phase nach Organtransplantation können eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion oder der Beginn einer akuten Rejektion zu einer hypertensiven Blutdrucklage beitragen. Neben vasoaktiven pressorischen Mediatoren spielt bei vielen Patienten auch eine initiale postoperative Hypervolämie eine Rolle. Mit Erreichen des Trockengewichts bessert sich bei vielen Patienten der Blutdruck, und es kommt zu einem deutlich reduzierten Bedarf an Antihypertensiva. In der Folgezeit treten neben der Calcineurininhibitorentoxizität andere Hypertonie induzierende Mechanismen in den Vordergrund. Hierzu zählen unter anderem eine Rekurrenz der Grunderkrankung und selten eine Stenose der Transplantatarterie. Eine renovaskuläre Hypertonie durch eine Transplantatarterienstenose wird meist 6-12 Monate nach Transplantation beobachtet. Aus dem eigenen Patientengut sind aber auch Fälle bekannt, wo es bis zu 10 Jahre nach erfolgreicher Transplantation zur Ausbildung einer hämodynamisch relevanten Gefäßstenose in der Transplantatarterie kam. Pathophysiologisch liegt dann ein Volumen induzierter Bluthochdruck vor, der bei gleichzeitig deutlich verschlechterter Nierenfunktion schlecht auf eine Diuretikatherapie anspricht. Die Gabe von Angiotensin Converting Enzymhemmern führt in der Regel zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion und kann im schlimmsten Fall ein akutes Transplantatversagen auslösen. Typischerweise findet man wie beim Goldblatt-Ein-Nierenmodell ein supprimiertes Renin.(116)

Allograftnephropathie

Zu den Ursachen für eine chronische Allograft Nephropathie zählen Alloantigen abhängige (immunologische) und Alloantigen unabhängige (nicht immunologische) Faktoren. Zur ersten Gruppe gehören Major-Histocompatibility-Complex-(MHC) Mismatche(80) und akute Rejektionsepisoden.(46) Zur zweiten Gruppe gehören Hyperfiltration(16), der Zustand des hirntoten Spenders(100) und eine vorbestehende arterielle Hypertonie des Empfängers.(22) Insbesondere die Arbeitsgruppe um Opelz konnte eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Posttransplantationsbluthochdruck und dem Langzeitgraftüberleben an mehr als 29000 Patienten berichten.(81) Erste Hinweise, daß nicht nur eine Assoziation, sondern auch ein kausaler Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und chronischem Transplantatversagen besteht, ergaben sich aus einer Studie von Frei. Er konnte zeigen, daß bei einem vor der Nierentransplantation bestehenden Bluthochdruck das Risiko für ein chronisches Transplantatversagen um den Faktor 3,4 erhöht ist.(40) Tierexperimentelle Studien stützen das Konzept eines Hypertonie induzierten Allograftschadens. In zwei Modellen mit hypertensiven Ratten fanden sich plausible Hinweise für eine tragende Rolle des Bluthochdrucks bei der Entstehung eines Allograftschadens.(67,99)

1.2 Adipositas

1.2.1 Bedeutung und Definition

Übergewicht und Adipositas sind die häufigsten ernährungsbedingten Erkrankungen. Geht man von einem normalen Body Mass Index von 18,5-24,5 aus, der definiert ist als Gewicht in Kilogramm dividiert durch Körpergröße in Meter zum Quadrat, ist 34 % der Bevölkerung übergewichtig (BMI 25-29,9) und weitere 27 % adipös (BMI \geq 30).(78) Die Prävalenz der Adipositas hat seit 1980 um mehr als 75 % zugenommen.(38) Die Behandlung der Adipositas hat insbesondere Bedeutung vor dem Hintergrund, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen Adipositas und verschiedenen anderen

Erkrankungen wie Diabetes Typ mellitus IIb, arterieller Hypertonie und einer Osteoarthritis besteht.(79) Erst vor kurzer Zeit erklärte die American Heart Association die Adipositas zu einem Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung.(41) Entsprechende Evidenz basierte Guidelines empfehlen gewichtsreduzierende Maßnahmen bei adipösen und übergewichtigen Personen mit zwei oder mehr Risikofaktoren für Erkrankungen, die mit einer Adipositas vergesellschaftet sind.(25)

1.2.2 Prävalenz vor Nierentransplantation

Die Durchführung einer Nierentransplantation gilt als etabliertes Behandlungsverfahren für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Andererseits besteht weiterhin ein Organmangel, und somit spielt die Auswahl von Patienten, bei denen ein gutes Outcome wahrscheinlich ist, eine wichtige Rolle. Dementsprechend betrachten viele Transplantationszentren eine bestehende Adipositas als einen signifikanten Risikofaktor, und es gibt einige Zentren, die nicht bereit sind, adipöse Patienten für eine Nierentransplantation zu evaluieren.(49) Eine kürzlich erschienene Übersicht in Transplantation konnte einen erhöhten Body Mass Index als einen signifikanten und unabhängigen Risikofaktor für ein Transplantatversagen und für einen vorzeitigen Tod des Transplantierten identifizieren. So war beispielweise das Risiko für ein chronisches Transplantatversagen oder ein vorzeitiges Versterben mit einem noch funktionierenden Transplantat bei Patienten mit einem BMI von 34-36 jeweils um den Faktor 1,3 erhöht. Das höchste Risiko für die genannten Ereignisse fand sich bei Patienten mit einem BMI von > 36. Die gleichen Autoren fanden in ihrer retrospektiven Analyse einer Datenbank mit mehr als 50000 Patienten aber auch, daß der Prätransplantations-BMI im Wesentlichen normalverteilt war, d.h. bei den Patienten, die zur Transplantation zugelassen wurden, waren übergewichtige Patienten nicht über- oder unterrepräsentiert, sondern wurden in gleichem Maße berücksichtigt, wie es von der Gewichtsverteilung in der Normalbevölkerung her zu erwarten wäre.(77) In noch aktuelleren Analysen aus dem United States Renal Data

System waren kaukasische Frauen mit einem BMI > 30 dagegen auf den Listen für eine Nierentransplantation deutlich unterrepräsentiert.(2) Sharma konnte in einer kürzlich durchgeführten Literaturrecherche eine Reihe von Studien finden, in denen Übergewicht und Adipositas als Risikofaktoren für eine Nierentransplantation untersucht wurden. Sieben Studien legten dabei die World Health Organisation (WHO) Definition zugrunde, die eine Adipositas als einen BMI ≥ 30 definiert, in drei Studien wurde eine Adipositas definiert als ein Gewicht ≥ 120 % des Idealgewichts. Die Definition des Normalgewichts reichte dabei von einem BMI ≥ 25 kg/m² bis ≥ 27 kg/m² oder ≥ 120 % des Idealgewichts.(88) Die Prävalenz der Adipositas betrug zwischen 10 %(87) und 19 %(86), abgesehen von der Studie von Orofino, in der die Prävalenz nur 2 % betrug.(82) In einer Studie war die Prävalenz einer Adipositas bei Frauen dreimal häufiger als bei Männern.(13) In einer aktuellen Analyse, die auf einer Auswertung von 85211 Patienten aus dem United Network for Organ Sharing beruht, waren 60 % der Patienten auf der Transplantationsliste übergewichtig oder adipös. Mögliche Ursachen für die Überrepräsentation von übergewichtigen oder adipösen Patienten sind unter anderem: Bestimmte demographische Gruppen mit dem höchsten Risiko, eine chronische Nierenerkrankung zu entwickeln, wie z.B. Diabetiker, zeigen gleichzeitig eine erhöhte Prävalenz von Übergewicht oder Adipositas; ein zunehmender Anteil älterer Patienten, einer weiteren Untergruppe mit erhöhtem Gewicht, wird transplantiert; ein besseres Management der Urämie an der Dialyse könnte theoretisch zu einer verbesserten Kalorienzufuhr führen; gleichzeitig ist - wie auch bei dem Rest der Bevölkerung - ein Rückgang der körperlichen Aktivität zu verzeichnen. (103)

1.2.3 Prävalenz nach Nierentransplantation

Bereits zum Zeitpunkt der Nierentransplantation ist ein großer Anteil der Patienten übergewichtig oder adipös. Der optimierte Einsatz der Immunsuppression und eine verbesserte postoperative Betreuung hat zu Ein-Jahres-Organüberlebensraten von bis zu 90 % bei der Nierentransplantation

geführt.(85) Dieser Erfolg wird überschattet durch eine zunehmende Mortalität durch eine koronare Herzerkrankung, eine pAVK und eine Arteriosklerose der Karotisstrombahn.(106)

Der vorzeitige Tod eines Patienten mit einem funktionierenden Transplantat durch ein kardiovaskuläres Ereignis führt gemeinsam mit der chronischen Allograftnephropathie zu einem Organverlust von 5 % pro Jahr.(56) Der Anteil von Patienten, der nach einer erfolgreichen Organtransplantation übergewichtig (BMI 25-30) wird, reicht von 17 % bis zu 58 % in einem pädiatrischen Krankengut.(44)

In einer Single-Center-Analyse fanden Clunk et al 1 Jahr nach erfolgreicher Nierentransplantation bei nahezu 90 % der Patienten eine Gewichtszunahme von im Mittel (Median) 10,3 (10) kg. Nur 10,6 % der Patienten konnten ihr Gewicht ein Jahr nach Transplantation innerhalb von +/- 2 Kg halten.(26)

Pathophysiologie

Metabolische Effekte

Baum analysierte kürzlich die Ursachen einer Gewichtszunahme nach Organtransplantation(11), nachdem mehrere Studien eine exzessive Gewichtszunahme nach Nierentransplantation dokumentieren konnten. Eine Hyperlipidämie ist dabei ein häufiges Problem, von dem bis zu 82 % der Organempfänger betroffen sind.(32) Eine Hypercholesterinämie tritt bereits im ersten bis dritten Monat nach Transplantation auf, wohingegen eine Hypertriglyceridämie erst im Verlauf des ersten oder zweiten Jahres nach Transplantation auftritt und häufig einhergeht mit einer Glucoseintoleranz und einer Gewichtszunahme.(1)

Die Therapie mit Calcineurininhibitoren, insbesondere mit Cyclosporin, ist eine der Hauptursachen für die neu auftretenden Störungen im Lipidstoffwechsel. Aus Zellkulturexperimenten ist bekannt, daß Cyclosporin direkt die Cholesterinkonzentration in der Zellwand und in Regulationspools beeinflusst und so zu einer verminderten LDL-Clearance und einem Anstieg der Cholesterinbiosynthese führt.(114) Neuere Arbeiten konnten zeigen, daß die

negativen metabolischen Wirkungen durch die Gabe von Tacrolimus anstelle von Cyclosporin verhindert werden können.(52) Umgekehrt führt sowohl die Gabe von Tacrolimus als auch von Cyclosporin über einen Glukokortikoid sparenden Mechanismus zu einem Anstieg des HDL, vorausgesetzt, daß keine Adipositas vorliegt.(17)

Renale Effekte

Dem US Renal Data Sytem Survey zufolge sind die zwei Hauptursachen für die terminale Niereninsuffizienz der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie. Ca 80-90 % der Diabetiker wiederum sind übergewichtige Typ II Diabetiker. Gleichzeitig ist die Mehrzahl der essentiellen Hypertoniker ebenfalls übergewichtig.

Die negativen renalen Effektes des Übergewichts sind bereits seit längerem bekannt und manifestieren sich sowohl in morphologischen als auch funktionellen Veränderungen. So findet sich unter anderem ein erhöhter Anteil interstitieller Zellen und eine Zunahme der Extrazellulärmatrix bei adipösen Hunden, ein Befund, der kürzlich auch bei adipösen Menschen nachvollzogen werden konnte. Wegen der relativ engen Umkapselung mit niedriger Compliance der Niere führt eine Volumenzunahme über einen erhöhten Zell- oder Matrixanteil zu einem erhöhten interstitiellen hydrostatischen Druck mit nachfolgender Kompression der Tubuli und Gefäße in der Medulla. In der Folge kommt es zu einer Reduktion des medullären Blutflusses und zu einer Verlangsamung des Flusses in den Nierentubuli mit Zunahme der fraktionellen Natriumreabsorption, die dann zu einem vermehrten extrazellulären Volumen und einer Blutdrucksteigerung führt. Da die Reabsorption primär die Henlesche Schleife betrifft, kommt es zu einer Steigerung des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate und zu einer Stimulation der Reninsekretion trotz bereits bestehender Hypervolämie. Gleichzeitig wäre das Natriumchlorid (NaCl) Angebot in der Macula densa reduziert, was wiederum über einen Feedback Mechanismus den Widerstand in der afferenten Arteriole senken und so zu einer Zunahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) führen würde. Darüber hinaus führt das verminderte NaCl Angebot zu einer Stimulation der

Reninfreisetzung und zur Bildung von Angiotensin II. Die anhaltende Hyperfiltration kann insbesondere bei gleichzeitig bestehender Hyperlipidämie, Hyperglykämie und systemischem Bluthochdruck eine progressive Glomerulosklerose und eventuell einen Verlust von Nephronen verursachen.(47) Eine andere Hypothese erklärt eine Adipositas assoziierte Hyperfiltration durch ein Mismatch zwischen dem tatsächlichen metabolischen Bedarf einer Person, der orientiert ist an der fettfreien Körpermasse, und der Filtrationskapazität der Niere. Dazu passen die Daten einer kürzlich publizierten Arbeit, die bei einem Transplantationsmismatch von kleinen Nieren in Patienten mit sehr großer Körperoberfläche ein bis zu fünf Jahre nach Transplantation ein erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen ergaben.(61)

Zusätzliche Mechanismen könnten die kontinuierlich verbesserten Allograftüberlebensraten bei übergewichtigen Transplantatempfängern beeinträchtigen. So ist bekannt, dass durch die aktive Sekretion von Cytokinen wie Tumornekrosefaktor alpha oder Interleukin-6 sowie von Plasminogenaktivator Inhibitor 1 aus überschüssigem Fettgewebe die iatrogen herbeigeführte Immunsuppression gestört werden kann. Gestützt wird diese Annahme durch eine erhöhte Abstoßungsrate bei übergewichtigen Transplantatempfängern nach elektivem Entzug der Cyclosporin basierten Immunsuppression. Letzlich könnte eine nach Transplantation bestehende Adipositas ähnlich wie bei Eigennieren zu einer „de novo “ Erkrankung im Empfänger im Sinne einer Adipositas assoziierten Glomerulopathie führen.(60)

1.3 Antihypertensive Therapie

1.3.1 Behandlungsrichtlinien

Aktuelle Leitlinien zur Behandlung der Hypertonie wurden 2002 von der deutschen Hochdruckliga und der deutschen Hypertoniegesellschaft publiziert und sind auch online im AWMF-Leitlinien-Register abrufbar. Diese sind - wo immer möglich - evidenzbasiert gehalten, und es finden sich entsprechende Hinweise zum Evidenzgrad in den einzelnen Kapiteln. Nach zwei einführenden Kapiteln folgen Abhandlungen zu Folgen und Begleiterkrankungen der

Hypertonie, zur Vorgehensweise bei Zielgruppen mit diagnostischen und therapeutischen Besonderheiten. Ein weiteres Kapitel befasst sich mit Pharmaökonomie und wirtschaftlichen Aspekten.

1.3.2 Medikamente

Der Beginn und die Auswahl der medikamentösen Therapie orientieren sich am kardiovaskulären Gesamtrisiko. Ist eine Therapieentscheidung zur medikamentösen Therapie gefallen, stehen für die Monotherapie vier gleichwertige Substanzgruppen zur Verfügung. Dazu zählen Betablocker, Diuretika, Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer. Diese können bei nicht ausreichender Blutdrucksenkung zunächst in Zweierkombination eingesetzt werden und bei weiterhin nicht ausreichender Effektivität in einer Kombinationstherapie durch AT1 Antagonisten, Alpha-1-Blocker, zentrale Antisymphotonika oder Dihydrazalin ergänzt werden.

1.3.3 Bei Nierenerkrankungen

Die arterielle Hypertonie ist der am besten gesicherte Progressionsfaktor einer Niereninsuffizienz. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz werden Zielblutdruckwerte < 130/80 empfohlen, bei Nachweis einer Proteinurie > 1g/Tag wird eine noch aggressivere Blutdrucksenkung auf Werte < 125/80 mmHg angestrebt. Das Antihypertensivum der Wahl ist bei Nierenerkrankungen mit Proteinurie, Niereninsuffizienz sowie beim Typ 1 Diabetiker schon zu Beginn der Proteinurie - selbst bei noch normotonen Blutdruckwerten - ein ACE-Hemmer (Evidenzgrad A). Wird der ACE-Hemmer nicht vertragen, kann statt dessen eine AT1 – Rezeptorenblocker verwendet werden. Bei unzureichender Blutdrucksenkung kommen wegen der bei Niereninsuffizienz oft bestehenden Hypervolämie Diuretika zum Einsatz. Eine Kombination der ACE - Hemmer oder AT1- Antagonisten mit β -Blockern wird bei Vorliegen einer begleitenden koronaren Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz empfohlen.

1.3.4 Bei Adipositas

Die Basis jeglicher antihypertensiven Therapie bei übergewichtigen Patienten ist der Versuch einer Gewichtsreduktion. Es ist bekannt, daß selbst eine moderate Verminderung des Körpergewichts den Blutdruck um ca. 1,5 - 2,5 mmHg/kg senken kann. Spezielle Empfehlungen zur differenzierten antihypertensiven Therapie bei übergewichtigen Hypertonikern sind in den Leitlinien bisher nicht verankert, so daß sich deren Therapie bisher an den Empfehlungen für normgewichtige Hypertonikern orientiert. Große, prospektive Studien zur antihypertensiven Therapie bei übergewichtigen Hypertonikern liegen bisher nicht vor.

1.3.5 Bei Dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

Obwohl sich in den Leitlinien Hinweise zur antihypertensiven Therapie bei Nierenerkrankungen bzw. Niereninsuffizienz finden, gibt es – in Ermangelung großer aussagekräftiger Studien – keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Stufentherapie der Hypertonie bei Dialysepatienten. Dieses ist um so erstaunlicher, als die Hypertonie nicht nur zu zwei häufigsten Ursachen gehört, die zur terminalen Niereninsuffizienz führen, sondern auch die Mehrzahl der Dialysepatienten einer antihypertensiven Therapie bedarf. Hörl konnte eine Reihe von Studien finden, die Auskunft geben über die Wahl der antihypertensiven Therapie bei Dialysepatienten. Am häufigsten wurden Kalziumantagonisten, gefolgt von ACE-Hemmern verordnet. Betablocker erhielten je nach Studie 27-31 % der Patienten. In der Studie von Agarwal verdoppelte sich der Gebrauch der β -Blocker im Studienzeitraum, ein geringerer Anteil der Patienten erhielt zentral wirksame Antihypertensiva.

1.3.6 Nach Nierentransplantation

Trotz der hohen Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Nierentransplantierten finden sich weder in den Guidelines des Joint National Committee on the Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure, noch in den

World Health Organization Guidelines direkte Hinweise zur optimalen Behandlungsstrategie der Posttransplantationshypertonie. Die European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation empfehlen eine Blutdrucksenkung auf Werte <130/80 mmHg bei nicht proteinurischen Nierentransplantierten und auf Werte <120/75 mmHg bei Nierentransplantierten mit Proteinurie. (36)

1.4 Betablocker und Adipositas

1.4.1 Mechanismen der Adipositas assoziierten Hypertonie

Man geht heute davon aus, daß bis zu 70 % aller Hypertoniefälle bei Männern und bis zu 60 % aller Hypertoniefälle bei Frauen durch eine Adipositas verursacht sind.(63,72) Es gibt zunehmend Hinweise, daß das Fettgewebe direkt an der Pathogenese des Bluthochdrucks beteiligt sein könnte. Neben einer gesteigerten Sympathikusaktivität zeigen adipöse Patienten häufig eine Natrium- und Wasserretention.(34)

Die Beteiligung des Leptinstoffwechsel an der Regulation des sympathischen Nervensystems und somit an der Blutdruckregulation mit differenzierten akuten und chronischen Effekten gilt als gesichert. Welche Relevanz diese Befunde für die Adipositas assoziierte Hypertonie haben, ist unklar. Unstrittig ist, daß die meisten Fälle humaner Adipositas nicht einem monogenen Erbgang folgen und nicht durch eine Mutation im Leptin- oder Leptin-Rezeptor-Gen verursacht sind. Weitere tierexperimentelle Daten lassen weitaus komplexere Zusammenhänge bei der Adipositas vermittelten Hypertonie vermuten, als bisher angenommen. So kommt es beim Agouti- Gelbe Maus-Syndrom zu einer Überexpression des sogenannten Agouti Proteins. Dieses verhindert über eine Bindung an Melanocortin-1-Rezeptoren eine Stimulation dieses Rezeptors durch das Melanozyten stimulierende Hormon und führt somit wegen der fehlenden Stimulation der Melaninsynthese zu gelben Haaren. Das gleiche Protein verursacht über eine Bindung an den Melanocortin-4 Rezeptor, der an der Regulation des Esszentrum beteiligt ist, zu einer Adipositas bei den gelben Ratten und ist möglicherweise auch für den Bluthochdruck bei diesen Tieren

mitverantwortlich. Zumindest konnte durch eine Stimulation des Melanocortin-4-Rezeptors eine Steigerung der Sympathikusaktivität nachgewiesen werden.

Außer den o.g. Mechanismen gibt es gute Hinweise auf genetische Einflüsse bei der Adipositas assoziierten Hypertonie. Beispielweise fällt der hypertensive Effekt des Übergewichtes bei Pima Indianern, Amerikaner hispanischer Herkunft und Afroamerikanern geringer aus als bei Weißen. Die Modifikation von Allelen könnte dabei eine Schlüsselrolle spielen. Haynes und Kollegen fanden dazu Hinweise bei invasiver Blutdruckmessung an übergewichtigen Ratten mit Mutationen des Leptinrezeptors vom Typ fa/fa oder fak/fak . Beide Mutationen führen zum Verlust der Funktion des Leptinrezeptors bei der Leptin resistenten Adipositas. Der Effekt auf den Blutdruck war aber je nach Mutation deutlich verschieden. So hatten übergewichtige Zuckerratten (Typ fa/fa Mutation) während einer salzarmen Diät leicht höhere Blutdruckwerte als ihre schlanken Kontrollen, wohingegen die übergewichtigen Koletskyratten (Typ fak/fak) Mutation leicht niedrigere Blutdruckwerte zeigten als ihre schlanken Kontrollen. Während einer salzreichen Diät dagegen zeigten die Koletskyratten einen außergewöhnlichen Salz-sensitiven Blutdruckanstieg, nicht so die Zuckerratten.(76)

1.4.2 Mechanismen der Gewichtszunahme unter β -Blocker Therapie

Wegen der mit Adipositas verbundenen Zunahme der Sympathikusaktivität und der daraus resultierenden Steigerung des Herzzeitvolumens - einem wesentlichen pathogenetischen Faktor der Adipositas - assoziierten Hypertonie - erscheint der Einsatz von β -Blockern zunächst logisch und sinnvoll. In letzter Zeit mehren sich jedoch Stimmen gegen den undifferenzierten Einsatz von β -Blockern bei übergewichtigen Patienten wegen einer regelmäßig zu beobachtenden Gewichtszunahme unter β -Blocker Therapie. Sharma konnte in einer systematischen Analyse acht Studien identifizieren, in denen während einer mindestens sechsmonatigen Therapie mit β -Blockern Gewichtsveränderungen dokumentiert wurden. Bei einer Gesamtzahl von 7048 Patienten, von denen 3205 eine Therapie mit β -Blockern erhielten, konnte in

sieben von acht Studien ein höheres Gewicht in der β -Blockergruppe als in der Kontrollgruppe am Studierende beobachtet werden. Der mediane Gewichtsunterschied zwischen der β -Blockergruppe und der Kontrollgruppe betrug 1,2 kg (Range $-0,4$ bis $+3,5$ kg).(97)

Die Gewichtszunahme beruht unter anderem auf einer Reduktion des Energieumsatzes von 4-9 %.(3) Kunz und Mitarbeiter konnten nachweisen, daß es durch eine β -Blockade zu einer 12 %igen Reduktion der basalen metabolischen Rate bei übergewichtigen, hypertensiven Individuen im Vergleich mit übergewichtigen, hypertensiven Patienten kommt, die mit einem anderen Antihypertensivum behandelt werden.(66) Astrup konnte Hinweise auf eine durch β_2 -Rezeptoren-vermittelte fakultative thermogene Komponente im Skelettmuskel und eine β_1 -Rezeptoren-vermittelte Komponente in nicht-muskelhaltigen Geweben finden.(9) Andere Untersucher sahen unter β -Blockade eine 25 %ige Reduktion in der thermogenen Antwort auf eine gemischte oder Kohlenhydrat angereicherte Mahlzeit.(112) Neben direkten metabolischen Effekten können β -Blocker auch über andere Mechanismen negative Auswirkungen auf den Gesamtkalorienumsatz haben, wie z.B. ein erhöhtes Müdigkeitsgefühl oder ein vermindertes Angstgefühl. Diese Effekte reduzieren die sogenannten ungerichteten Bewegungen „fidgeting“. Dieser nicht bewegungsabhängigen Thermogenese (NEAT- non- exercise-associated thermogenesis) schreibt man eine wesentliche Rolle bei der metabolischen Antwort bei übermäßiger Kalorienaufnahme zu. Eine niedrige NEAT kann bei normalen Individuen mit einer erheblichen Gewichtszunahme einhergehen.(68) β -Blocker vermindern darüber hinaus die maximale und submaximale Übungskapazität, was beim Verschreiben dieser Medikamentengruppe für körperlich aktive Bluthochdruckpatienten berücksichtigt werden sollte.(108) In der Zusammenschau könnten diese kombinierten Effekte einer β -Blockade eine Reduktion von 5-10 % des totalen Energieumsatzes entsprechend 100-200 kcal/d erklären. Eine Gewichtszunahme von 1-3,5 kg wie in den oben genannten Untersuchungen wäre damit erklärbar. Dennoch findet keine stetige Gewichtszunahme unter β -Blockade statt. Nach einer Gewichtszunahme in den ersten Monaten kommt es durch den Energiebedarf der erhöhten

Gewebemasse zu einem neuen steady state, der einer weiteren Gewichtszunahme entgegenwirkt.(6) Die Fähigkeit, Gewicht abzunehmen, steht in direktem Zusammenhang mit der Fähigkeit Fettreserven zu mobilisieren. Von β -Blockern ist bekannt, dass sie die adenerg stimulierte Lipolyse hemmen können.(64) In diesem Zusammenhang wurden β_3 -Adrenorezeptoragonisten als Mittel zur Gewichtsabnahme in Studien geprüft.(71)

1.5 Fragestellung

Beta-Rezeptoren-Blocker sind first-line Therapeutika bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Insbesondere beim Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz haben sich β -Blocker als günstig, verträglich und sicher bewährt. Neben der Blutdrucksenkung können sie kardiovaskuläre Folgekomplikationen verhindern und eine Angina pectoris Symptomatik mildern. Für übergewichtige oder adipöse Patienten werden β -Blocker wegen möglicher ungünstiger metabolischer Effekte und einer möglichen Gewichtszunahme als Antihypertensiva in Frage gestellt.

Dialysepatienten und nierentransplantierte Patienten sind aufgrund verschiedener Mechanismen einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt.

Zusätzlich beobachtet man bei einem Großteil der Dialysepatienten nach erfolgter Nierentransplantation eine z.T. nicht unerhebliche Gewichtszunahme. Gleichzeitig benötigt unter den Standarddialysebedingungen mit drei mal vier stündiger Dialyse pro Woche ein Großteil der Dialysepatienten eine antihypertensive Therapie. Gleiches gilt für die Mehrzahl der Nierentransplantierten. Ergebnisse von Studien an nicht adipösen oder adipösen, nierengesunden Patienten sind daher nicht ohne weiteres übertragbar auf diese besonderen Risikogruppen. Aus diesem Problemkreis ergeben sich die Fragestellungen, die durch die vorliegende Arbeit näher beleuchtet werden sollen.

1. Wie ist die Gewichtsverteilung vor / nach Nierentransplantation?
2. Welche Medikamente werden vor / nach Nierentransplantation zur Behandlung der arteriellen Hypertonie verwendet?
3. Wie ist der Gewichtsverlauf nach Nierentransplantation?
4. Gibt es Hinweise für relevante Gewichtsveränderungen unter Betablocker-/ Nicht-Betablockertherapie?
5. Finden sich Unterschiede hinsichtlich einer Gewichtszunahme/-abnahme nach BMI Untergruppen unter Betablocker/Nicht-Betablocker-Therapie

2 Methoden

2.1 Erhebung der Daten

Die Arbeit beruht auf einer retrospektiven Analyse von anonymisierten Patientendaten aus einem einzelnen Transplantationszentrum. Diese stammen aus einer Datenbank (Microsoft Excel) des Transplantationszentrums der Universitätsklinik Münster. Hier fanden sich Datensätze von insgesamt 357 konsekutiven Dialysepatienten vor und nach Nierentransplantation. Für diese wurde versucht, im Zentralarchiv nachträglich aus Originalakten oder via Mikrofilm Gewichtseinträge und Größenangaben vor und 12 Monate nach Transplantation zu ermitteln. Diese Daten wurden in die bereits bestehende Datenbank eingepflegt.

2.2 Auswertung und Statistik

Die BMI- und Gewichts-Parameter vor und nach Transplantation wurden vorab mittels Kolmogorov-Smirnov-Test (K-S-Test mit Lilliefors-Korrektur) auf Übereinstimmung mit der theoretischen Normalverteilung nach Gauß getestet. Dabei zeigten sich bei keiner Variable signifikante Abweichungen von dieser „idealen“ Verteilungsform.

Daher werden sämtliche Testungen auf BMI- oder Gewichts-Unterschied (a) zwischen den Bedingungen „mit Beta-Blocker“ und „ohne Beta-Blocker“ sowie (b) zwischen den drei BMI-Klassen gemäß WHO-Definition mittels parametrischen Analyseverfahren durchgeführt. Als valide, weit verbreitete Verfahren wird dabei auf Varianzanalyse bzw. Kovarianzanalyse und t-Test recurriert.

Bei allen inferenzstatistischen Vergleichen wird ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ bzw. 5 % zugrunde gelegt.

Als deskriptive Statistiken werden arithmetische Mittelwerte, Standardabweichungen, (ggf.) Minima und Maxima sowie die jeweilige Anzahl der gültigen Fälle berichtet.

Sämtliche statistischen Analysen werden unter Zugriff auf das Statistik-Programm-System SPSS (Superior Performing Software System) for Windows, Version V. 12.0G deutsch, auf einem Server gestützten Arbeitsplatz-PC mit Pentium-Prozessor der neuesten Generation unter dem Betriebssystem Windows XP ausgeführt und statistisch validiert.

3 Patienten

In die Auswertung eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Zeitraum von Mai 1979 bis Dezember 1990 in der Universitätsklinik Münster ein Nierentransplantat erhielten und folgende Einschlusskriterien erfüllten: Antihypertensive Therapie mit / ohne Betarezeptorenblocker vor und nach Transplantation erforderlich, Gewicht und Größe vor und nach Nierentransplantation bekannt, klinischer Ausschluß einer neoplastischen Erkrankung, einer Eßstörung, einer Infektion oder eines entgleisten Diabetes mellitus. 221 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Es lagen keine Informationen zur Art des Dialyseverfahren vor, auch war nicht bekannt, ob während der Dialyседauer ein Wechsel des Dialyseverfahrens, z.B. ein Wechsel von Peritonealdialyse auf Hämodialyse erfolgte. Transplantatabstoßungen, Zweit- oder Dritttransplantationen und Einschränkungen der Nierenfunktion waren keine Ausschlußkriterien.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Charakteristika der Patienten

Das untersuchte Kollektiv setzt sich zusammen aus 128 Männern und 93 Frauen im Alter von 9-67 Jahren. Entsprechend der größeren Prävalenz vieler Nierenerkrankungen findet sich ein Überwiegen des männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Dialysebeginn betrug 31 Jahre, das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Transplantation 42 Jahre. Der jüngste Patient war bei Dialysebeginn 0,16 Jahre alt, das Alter des jüngsten Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 9,38 Jahre. Der älteste Patient zu Dialysebeginn respektive zum Zeitpunkt der Nierentransplantation war 65,4 bzw. 67,1 Jahre. Zum Zeitpunkt der Transplantation befanden sich die Patienten im Median seit 1216 Tagen (range 252-5426) an der Dialyse. In Tabelle 1 sind die Merkmale Geschlecht und Altersverteilung aufgezeigt.

	Dialyse	Transplantation
Alter (Mittelwert)	31,1	42,2
Geschlecht (m/w)	128/93	

Tabelle 1: Alter und Geschlecht der Patienten zum Dialysebeginn und zum Zeitpunkt der Nierentransplantation

Ergänzend zu den demographischen Charakteristika der 221 untersuchten Patienten finden sich in Abbildung 1 die Grunderkrankungen, die zur terminalen Niereninsuffizienz führten. Anhand des vorliegenden Datenmaterials war keine Unterscheidung möglich, ob es sich um eine rein klinische Diagnose handelte, die auf anamnestischen Angaben beruhte, oder ob eine histologische Sicherung der Nierenerkrankung erfolgt war. Es gab keine Hinweise, welche Art von Therapie der Grunderkrankung bis zum Eintritt der Dialysepflichtigkeit erfolgte.

4.2 Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz

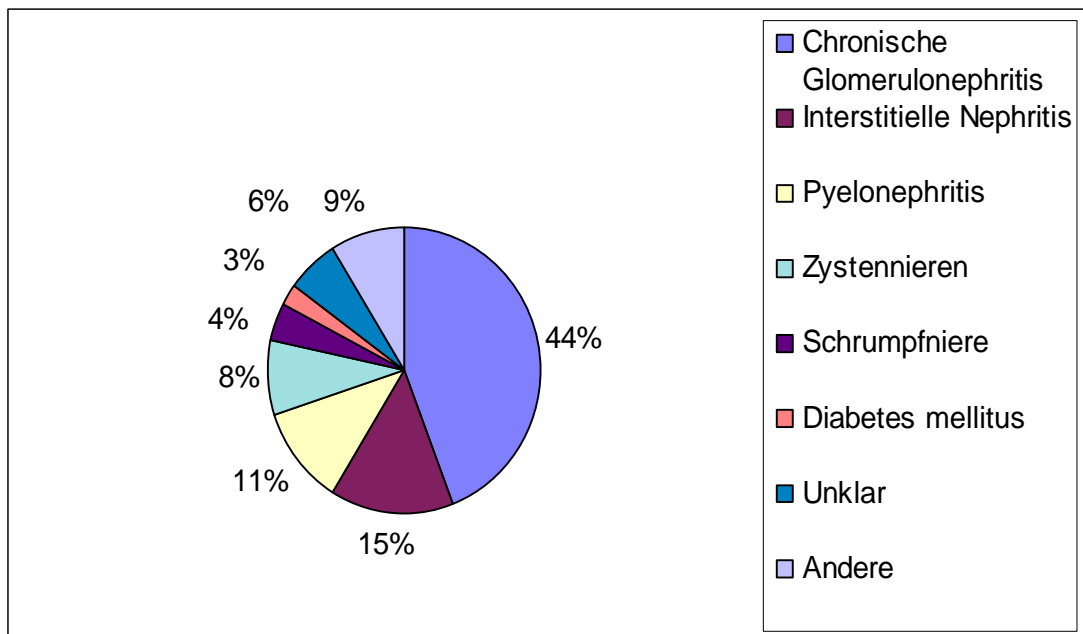


Abbildung 1: Verteilung der Grunderkrankungen, die zur Dialysepflichtigkeit führten

Die Grunderkrankungen, die zur terminalen Niereninsuffizienz führten, zeigten folgende Verteilung: Chronische Glomerulonephritis 98, Refluxnephropathie / interstitielle Nephritis 32, Pyelonephritis 25, Zystennieren 18, Schrumpfnieren 9, Diabetes 6, 13 Grunderkrankung unklar. Andere seltenere Erkrankungen wurden als eine Gruppe zusammengefasst (hereditäre Nephritis 8, Nephrosklerose 5, rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN) 3, Nephronophthie 2, kongenitale Hypoplasie 2). Den größten Anteil stellt dabei die Gruppe der Patienten mit Glomerulonephritis (44 %). Auffällig ist der geringe Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus als Ursache für die terminale Niereninsuffizienz.

Nach Transplantation wurden alle Patienten initial mit einer Triple Drug Immunsuppression behandelt. Diese bestand aus einem Calcineurininhibitor (Cyclosporin), einem Antimetaboliten (Azathioprin) und Glukokortikoiden.

4.3 Antihypertensive Therapie vor Nierentransplantation

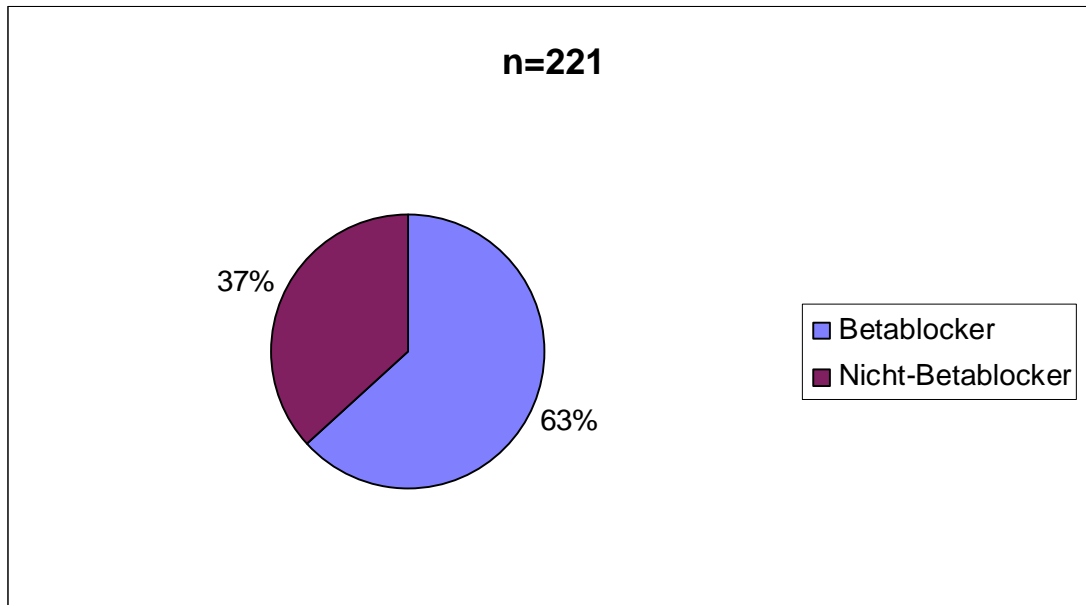


Abbildung 2: Antihypertensive Therapie vor Nierentransplantation

Alle Patienten erhielten während der Dialyse und nach Transplantation eine antihypertensive Therapie. Diese bestand aus mindestens einem Antihypertensivum. Einzelne Patienten erhielten gleichzeitig bis zu sechs verschiedene Antihypertensiva. Nur zwei Patienten erhielten eine Betablocker-Monotherapie, z.T. wurde der Betablocker mit bis zu fünf weiteren Antihypertensiva kombiniert.

Dialysepflichtige Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Transplantation in nahezu zwei Drittel der Fälle eine Blutdruck senkende Medikation mit einem β -Adreno-Rezeptorantagonisten. Eine Unterscheidung, ob β 1-selektive oder nicht selektive Betablocker (mit oder ohne intrinsische sympathische Aktivität) verabreicht wurden, war anhand des vorliegenden Datenmaterials nicht möglich. Zentral wirksame Alpha-2-Agonisten und AT-1-Antagonisten wurden nicht verordnet.

4.4 Medikation mit Antihypertensiva bei Patienten mit Betablocker-/ Nicht-Betablocker

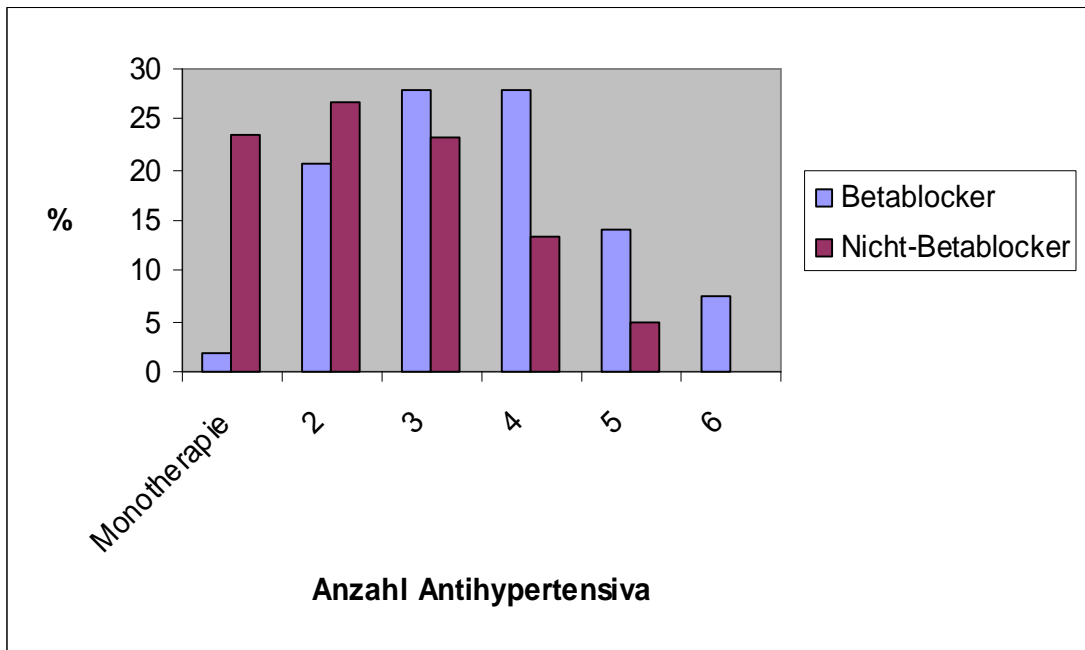


Abbildung 3: Medikation mit Antihypertensiva bei Patienten mit Betablocker- / Nicht-Betablockertherapie

In Abbildung 3 wird Intensität einer antihypertensiven Medikation bei Patienten mit / ohne Betablocker-Therapie skizziert. Dabei sind mehrere Aspekte auffällig: Der Anteil der Patienten, die nur eine Monotherapie zur Blutdrucksenkung benötigten, war in der Nicht-Betablockergruppe deutlich höher als in der Gruppe der Patienten, die mit einem Betablocker behandelt wurden. Patienten in der Betablockergruppe benötigten öfter eine 3 bis 4-fach antihypertensive Therapie zur Blutdruckkontrolle als Patienten, die keinen Betaadrenozeptor-Antagonisten erhielten. Eine noch intensivere Blutdruck senkende Therapie mit Kombination von fünf oder sechs Antihypertensiva konnte ausschließlich in der Betablockergruppe gefunden werden.

4.5 Art und Verteilung der antihypertensiven Komedikation bei Patienten mit Betablocker- / Nicht-Betablockertherapie

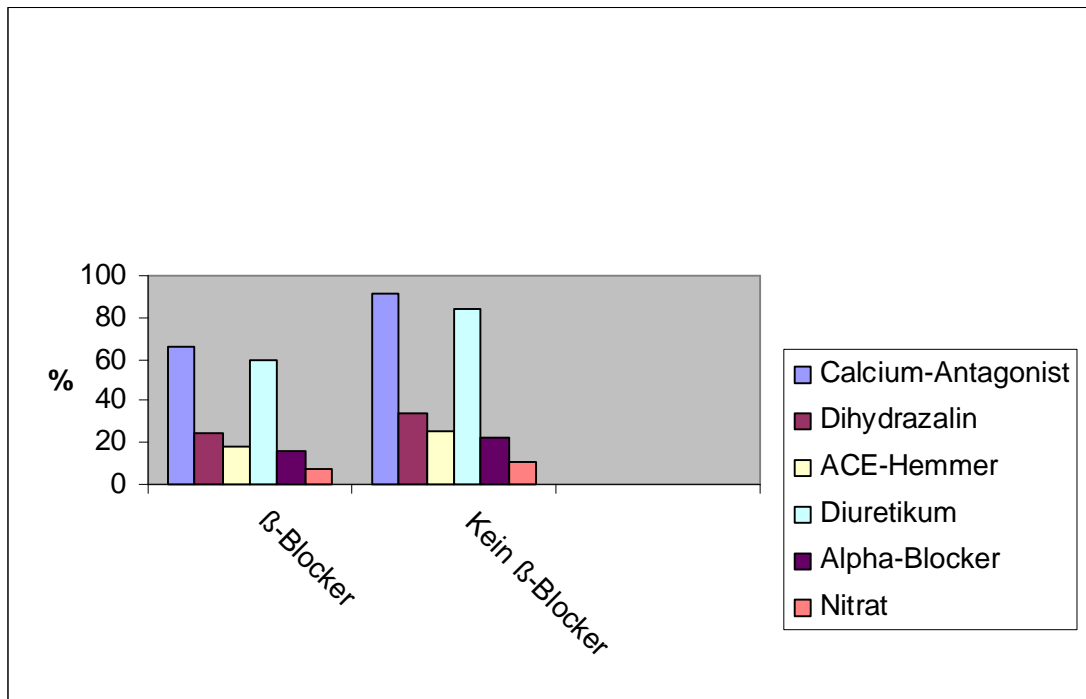


Abbildung 4: Art und Verteilung der antihypertensiven Komedikation bei Patienten mit Betablocker- / Nicht-Betablockertherapie

Zur antihypertensiven Therapie wurden sechs verschiedene Medikamentengruppen verwendet. Das Spektrum der Kombinationstherapie war in der Betablocker-/Nicht-Betablockertherapie vergleichbar. In beiden Gruppen waren Calciumantagonisten das am häufigsten eingesetzte Wirkprinzip, am zweit- häufigsten wurden Diuretika verordnet. Darüber hinaus fiel der relativ niedrige Anteil von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) in beiden Gruppen auf.

4.6 Vergleich der Häufigkeit einer Therapie mit Glukokortikoiden in der Betablocker- / Nicht-Betablockergruppe

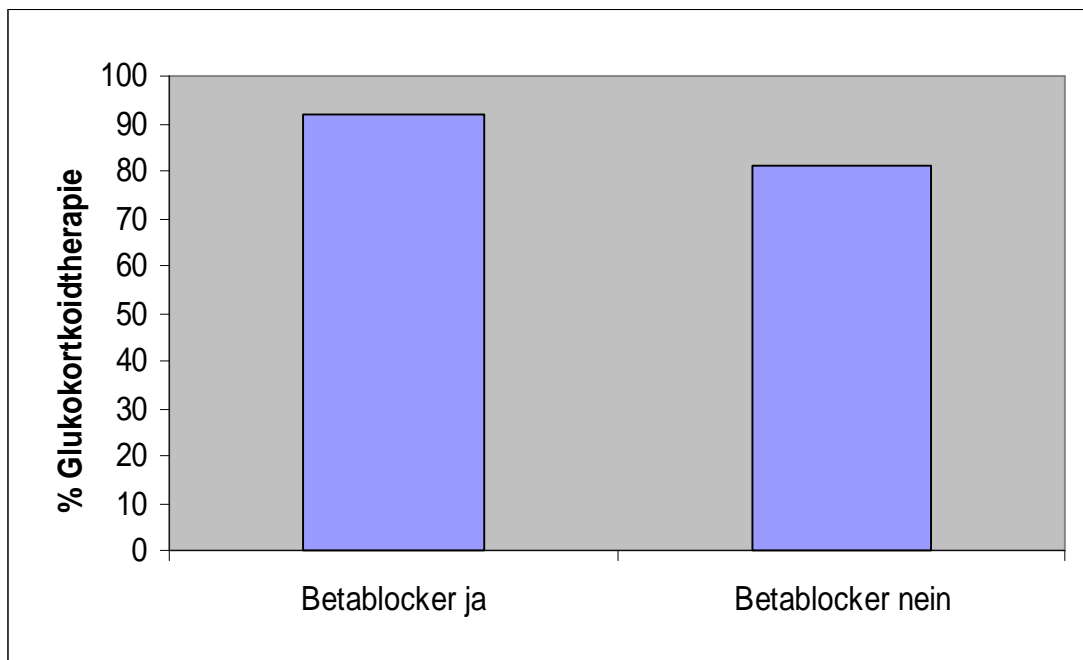


Abbildung 5: Vergleich der Häufigkeit einer Glukokortikoidtherapie bei Patienten mit und ohne Betablockertherapie

Die Abbildung 5 zeigt, daß in beiden Untersuchungsgruppen (Betablocker-Therapie ja/nein) die Mehrzahl der Patienten mit Glukokortikoiden behandelt wurde. Patienten, die einen Betablocker als einen Bestandteil der antihypertensiven Medikation einnahmen, erhielten häufiger eine Steroidtherapie als solche, die „Betablocker-frei“ therapiert wurden. In der Betablockergruppe wurden weniger als 10 % der Patienten steroidfrei therapiert, in der Nicht-Betablockergruppe wurden fast 20 % der Patienten ohne Glukokortikoide immunsupprimiert.

4.7 Vergleich der Intensität der Glukokortikoidtherapie in der Betablocker- / Nicht-Betablockergruppe

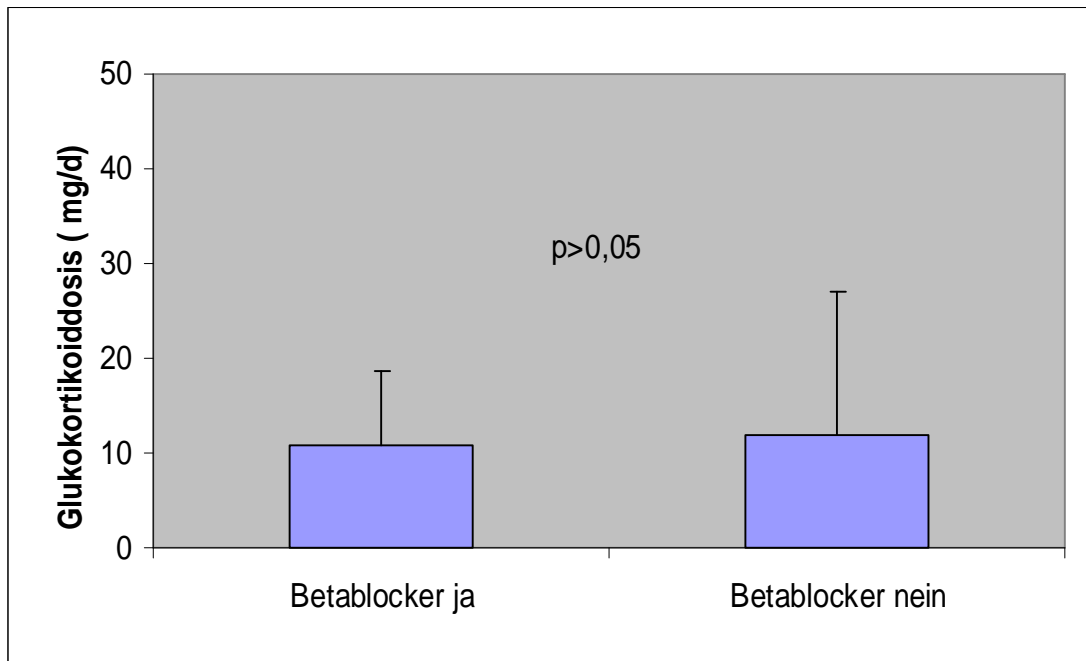


Abbildung 6: Vergleich der Glukokortikoiddosis in der Betablocker- / Nicht-Betablockergruppe

Glukokortikoiddosis (mg/d)	Betablocker ja	Betablocker nein
Mittelwert	10,78	11,98
Standardabweichung	7,74	15,09
Minimum	2,5	2,5
Maximum	50	100

Tabelle 2: Deskriptive Statistik zur Intensität der Glukokortikoidtherapie bei Patienten mit und ohne Betablockertherapie

Abbildung 6 und Tabelle 2 zeigen die Kennzahlen einer Glukokortikoidtherapie bei Patienten mit und ohne Betablocker-Therapie. Die minimale Steroiddosis in beiden Gruppen betrug 2,5 mg Prednison(-äquivalent). Die maximale Kortisondosis in der Betablockergruppe betrug 50 mg , in der Nicht-Betablockergruppe lag die höchste verabreichte Dosis bei 100 mg/d. Bei großer

Streuung der verabreichten Glukokortikoid-Tagesdosis ergab sich beim Vergleich der Mittelwerte im T-Test kein signifikanter Unterschied, das heißt Patienten mit / ohne Betablocker-Therapie erhielten die gleichen mittleren Steroiddosen.

4.8 Vergleich der Rejektionshäufigkeit in der Betablocker- / Nicht-Betablockergruppe

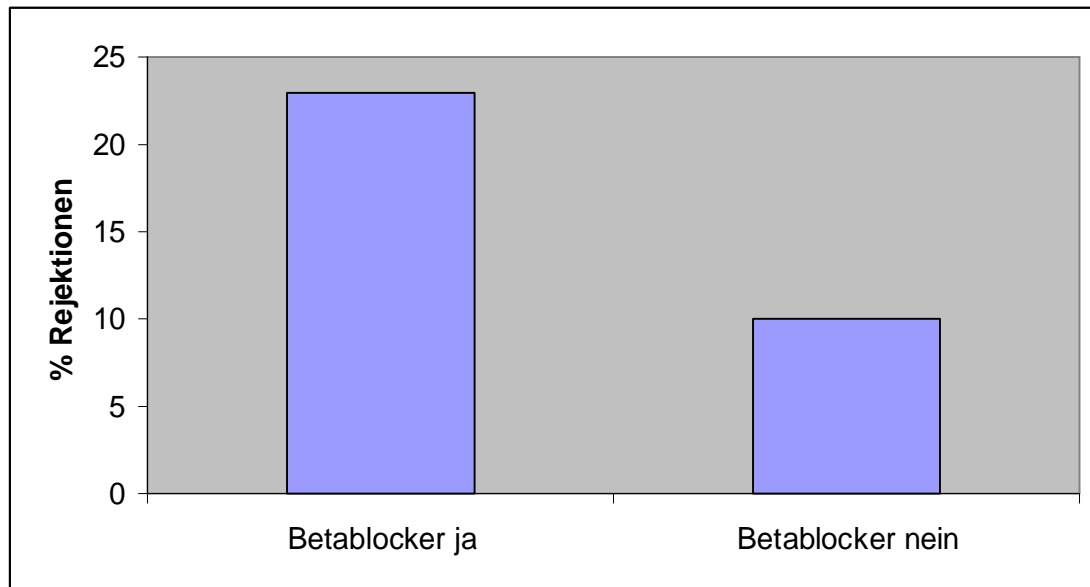


Abbildung 7: Häufigkeit von Transplantatabstoßungen in der Betablocker- / Nicht-Betablockergruppe

Abbildung 7 zeigt die Häufigkeit von Rejektionen in der Betablocker-/Nicht-Betablockergruppe. Auffällig ist der deutliche Unterschied der Rejektionshäufigkeit zwischen beiden Gruppen. Patienten, die mit einem Betablocker behandelt wurden, wiesen mehr als doppelt so häufig eine Abstoßungsepisode auf als solche aus der Nicht-Betablockergruppe. Drei Patienten aus der Betablockergruppe hatten zwei Abstoßungen, kein Patient aus der Nicht-Betablockergruppe hatte mehr als eine Abstoßung.

4.9 Vergleich der Nierenfunktion zwischen Patienten mit /ohne Betablockertherapie

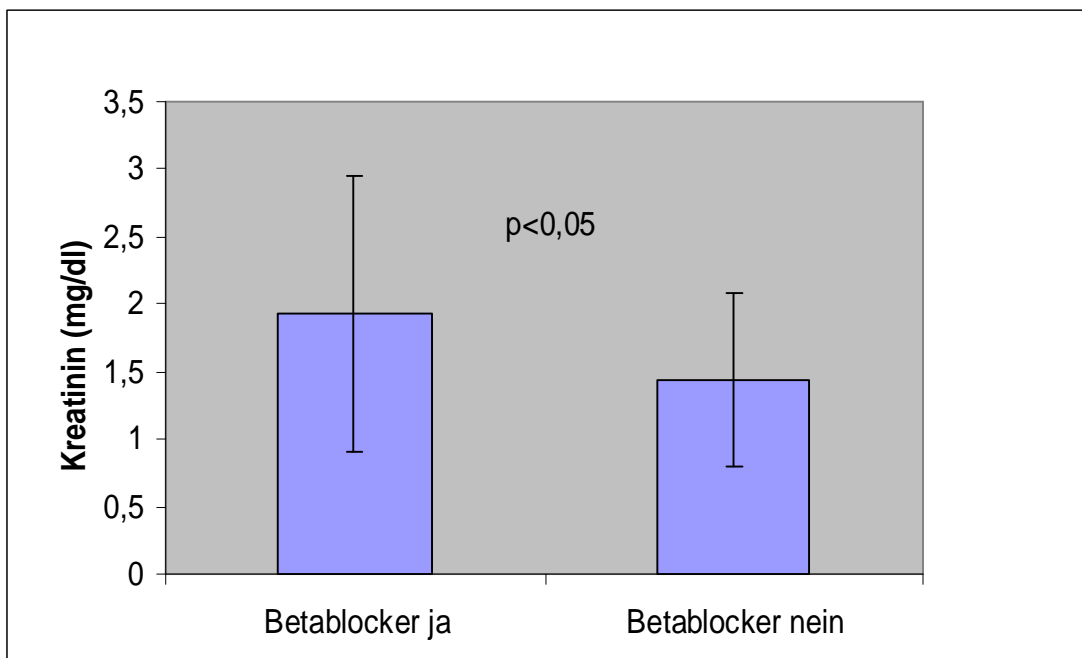


Abbildung 8: Vergleich der Nierenfunktion in der Betablocker/ Nicht-Betablockerguppe

Kreatinin (mg/dl)	Betablocker ja	Betablocker nein
Mittelwert	1,93	1,44
Standardabweichung	1,02	0,65
Minimum	0,9	0,6
Maximum	6,9	4,5

Tabelle 3: Deskriptive Statistik zum Vergleich der Nierenfunktion zwischen Patienten mit und ohne Betablockertherapie

Abbildung 8 und Tabelle 3 zeigen die Kennzahlen der Nierenfunktion bei Patienten mit / ohne Betablocker-Therapie. Die minimalen (0,6-0,9 mg/dl) und maximalen (4,5 -6,9 mg/dl) Kreatininwerte weisen darauf hin, daß sowohl Patienten mit normaler als auch mit eingeschränkter Nierenfunktion erfasst wurden. Ob bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin >4 mg/dl) ein Transplantatversagen vorlag oder nur eine asymptotische Erhöhung der Retentionsparameter, konnte dem vorliegenden Datenmaterial

nicht entnommen werden. Unklar bleibt auch, ob bei einzelnen dieser Patienten eine Nierenersatztherapie durchgeführt wurde. Im T-Test fand sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) hinsichtlich der Nierenfunktion zwischen Patienten in der Betablocker- / Nicht-Beta-Blockertherapie: in der Betablocker-Gruppe konnte eine durchschnittlich schlechtere Nierenfunktion dokumentiert werden. Bemerkenswert ist darüber hinaus, daß in beiden Behandlungsgruppen die Patienten anhand des mittleren Kreatininwertes eine eingeschränkte Transplantatfunktion aufwiesen.

4.10 Gewichtsverlauf nach Nierentransplantation

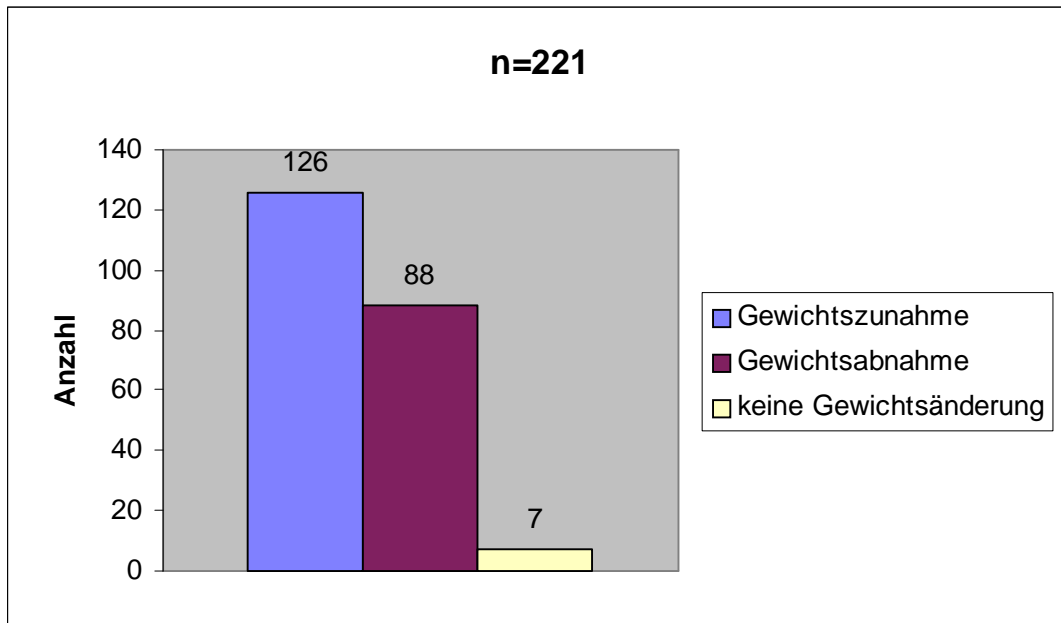


Abbildung 9: Gewichtsänderungen nach Nierentransplantation

Bei fast allen Patienten (96,8 %) findet sich nach Nierentransplantation eine Gewichtsänderung. Die Mehrzahl (57,0 %) zeigte eine Gewichtszunahme, bei einem hohen Anteil der Patienten konnte eine Gewichtsabnahme dokumentiert werden, nur 7 % der Patienten wiesen keine Änderung des Gewichts nach Transplantation auf. Betrachtet wurden hier alle Patienten unabhängig vom Body Mass Index und von der Art der verabreichten antihypertensiven Medikation.

4.11 BMI Verteilung vor und nach Nierentransplantation

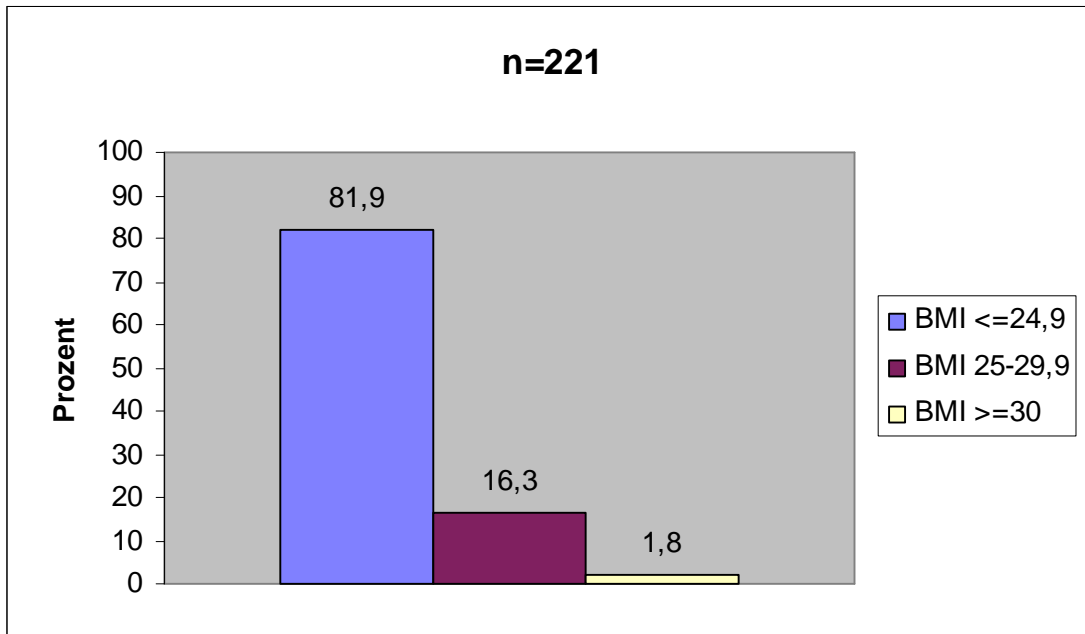


Abbildung 10: BMI Verteilung vor Nierentransplantation

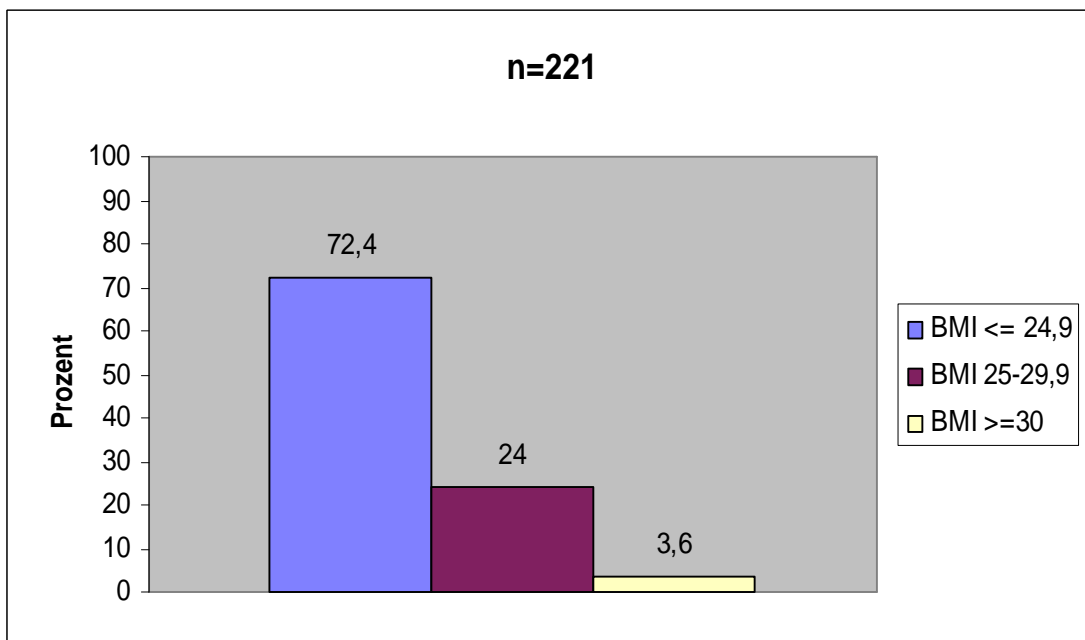


Abbildung 11: BMI Verteilung nach Nierentransplantation

Abbildung 10 und Abbildung 11 veranschaulichen die BMI Verteilung vor und nach Nierentransplantation. Auffällig ist der hohe Anteil von Patienten mit einem BMI <= 24,9 vor (81,9 %) und ein Jahr nach (72,4 %) Nierentransplantation. Der

Großteil des untersuchten Patientenkollektivs war somit nicht übergewichtig. Vor Transplantation waren 18,1 % der Patienten übergewichtig. Nur ein kleiner Anteil der Patienten (1,8 %) galt vor der Transplantation als adipös (BMI ≥ 30). Ein Jahr später hatte sich der Anteil der als adipös geltenden Patienten verdoppelt.

Test auf Normalverteilung:
Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors-Korrektur

	Kolmogorov-Smirnov		
	Statistik	df	Signifikanz
BMI vor TX	,051	221	,200
BMI nach TX	,056	221	,086
Gewicht vor TX (kg)	,051	221	,200
Gewicht nach TX (kg)	,054	221	,200

Bei allen Parametern ist Normalverteilung gegeben ($p \geq 0.05$).

Tabelle 4: Kolmogoroff – Smirnov - Test auf Normalverteilung

Hinsichtlich der BMI Verteilung vor und nach einer Nierentransplantation zeigte sich eine ähnliche Verteilung. Für die abhängigen Parameter BMI und Gewicht war vor und nach Nierentransplantation die Normalverteilung gegeben.

4.12 BMI-/ Gewichtsunterschiede unter Betablocker-/ Nicht-Betablockertherapie vor/ nach Nierentransplantation

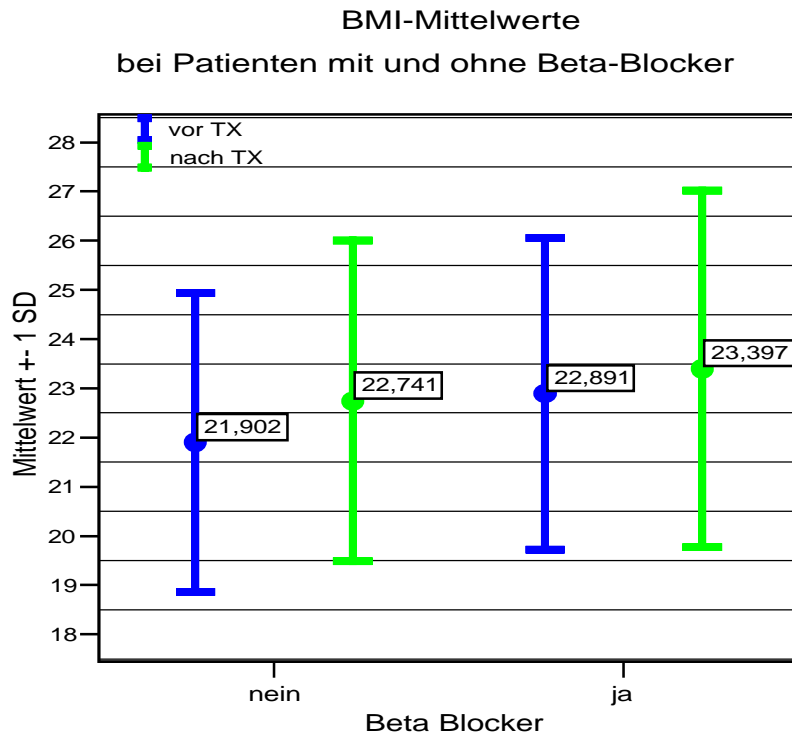


Abbildung 12: BMI Mittelwerte bei Patienten mit / ohne Betablockertherapie vor und nach Nierentransplantation

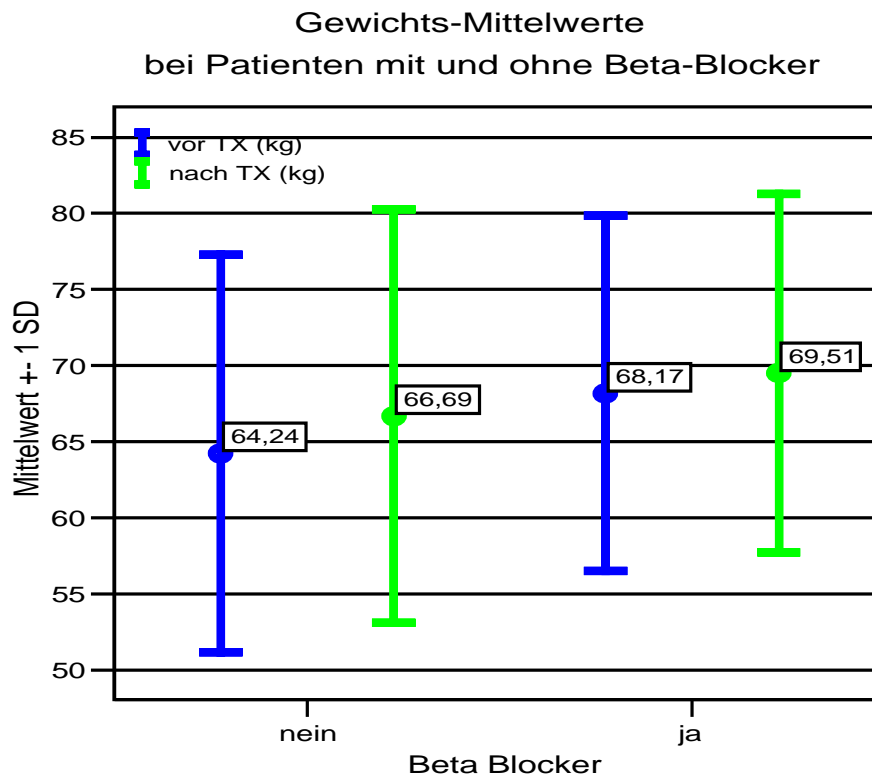


Abbildung 13: Gewichtsmittelwerte bei Patienten mit /ohne Betablockertherapie vor und nach Nierentransplantation

Abbildung 12 und Abbildung 13 veranschaulichen Mittelwerte der BMI / Gewichte bei Patienten mit Betablockertherapie vor und nach Nierentransplantation.

Auffällig ist, daß bei großer Streubreite der BMI / Gewichte vor und nach Nierentransplantation das mittlere Gewicht bei den Patienten mit Betablocker-Therapie vor Nierentransplantation bereits höher liegt als das mittlere Gewicht bei Patienten ohne Beta-Blockertherapie sowohl vor als auch nach Nierentransplantation. Auch nach Nierentransplantation zeigt sich ein ähnliches Bild. Patienten mit Betablocker-Therapie weisen ein höheres mittleres Gewicht auf als Patienten ohne Betablocker-Therapie vor / nach Nierentransplantation. Gleiches gilt für die berechnete Größe BMI, wobei hier insbesondere der Unterschied der mittleren BMI bei Patienten mit Betablocker vor Nierentransplantation versus Patienten ohne Betablocker nach Nierentransplantation weniger augenfällig ist. Es fällt darüber hinaus auf, daß der BMI in allen vier Untergruppen der mittlere BMI im Bereich $\leq 24,9$ liegt und

somit der Kategorie Normalgewicht zuzuordnen ist. Kein Patient erfüllte nach BMI-Auswertung das Kriterium Untergewicht BMI ($< 18,5$).

4.13 BMI- / Gewichtsunterschiede unter Beta-Blocker- / Nicht-Beta-Blockertherapie vor / nach Nierentransplantation

t-Test auf Unterschied zwischen den Bedingungen
"Beta-Blocker ja" versus "Beta-Blocker nein"
für die BMI-Parameter

Parameter	T-Test für die Mittelwertgleichheit		
	T	df	Signifikanz
BMI vor TX	-2,272	219	,024 *
BMI nach TX	-1,343	219	,181
BMI-Delta	-,792	219	,429

*. signifikant ($p \leq 0.05$)

Tabelle 5: BMI Unterschiede unter Beta-Blocker-/Nicht-Betablockertherapie vor und nach Nierentransplantation

t-Test auf Unterschied zwischen den Bedingungen
"Beta-Blocker ja" versus "Beta-Blocker nein"
für die Gewichts-Parameter

Parameter	T-Test für die Mittelwertgleichheit		
	T	df	Signifikanz
Gewicht vor TX	-2,309	219	,022 *
Gewicht nach TX	-1,625	219	,106
Gewicht-Delta	-,900	219	,369

*. signifikant ($p \leq 0.05$)

Tabelle 6: Gewichtsunterschiede unter Beta-Blocker- / Nicht-Betablockertherapie vor und nach Nierentransplantation

Tabelle 5 und Tabelle 6 zeigen die T-Tests für Gewichts- / BMI-Unterschiede unter Betablocker- / Nicht-Betablockertherapie vor und nach Nierentransplantation. Patienten unter Betablockertherapie weisen vor Transplantation ein signifikant höheres Gewicht auf als Dialysepflichtige Patienten aus der Nicht-Betablockergruppe. Entsprechendes gilt für die berechnete Größe Body Mass Index.

4.14 BMI - und Gewichtsstatistiken für die Bedingungen „Betablocker ja / nein“ sowie für die Messpunkte „ vor TX / nach TX“

BMI-Statistiken für die Bedingungen "Beta-Blocker ja / nein" sowie für die Messzeitpunkte "vor TX / nach TX"

Beta-Blocker			M	s	Min.	Max.	N
nein	vor TX		21,902	3,037	15,42	31,35	81
	nach TX		22,741	3,258	16,33	31,12	81
	Delta		-,840	2,731	-7,17	6,00	81
ja	vor TX		22,891	3,167	16,45	32,28	140
	nach TX		23,397	3,628	16,23	37,55	140
	Delta		-,506	3,174	-11,76	6,91	140

M = Arithmetischer Mittelwert; s = Standardabweichung
 Min. = Minimum; Max. = Maximum
 N = Stichprobengröße

Tabelle 7: Deskriptive Statistik zum BMI unter Betablocker- / Nicht-Betablocker Therapie vor und nach Nierentransplantation

Gewichts-Statistiken für die Bedingungen "Beta-Blocker ja/nein" sowie für die Messzeitpunkte "vor TX / nach TX"

Beta-Blocker			M	s	Min.	Max.	N
nein	vor TX		64,242	13,060	42,00	115,00	81
	nach TX		66,688	13,568	45,00	103,00	81
	Delta		-2,446	7,868	-22,20	15,10	81
ja	vor TX		68,172	11,665	44,00	100,00	140
	nach TX		69,514	11,781	44,00	115,00	140
	Delta		-1,342	9,275	-36,00	22,40	140

M = Arithmetischer Mittelwert; s = Standardabweichung
 Min. = Minimum; Max. = Maximum
 N = Stichprobengröße

Tabelle 8: Deskriptive Statistik zum Gewicht unter Betablocker- / Nicht-Betablocker Therapie vor und nach Nierentransplantation

Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen die deskriptive Statistik für die Parameter BMI und Gewicht unter Betablocker- / Nicht-Betablockertherapie vor und nach Nierentransplantation. Patienten wiesen unter beiden Medikamentengruppen zum Teil erhebliche Gewichtsschwankungen auf. So betrug die maximale Gewichtsabnahme bei Patienten mit Betablockertherapie vor Nierentransplantation 36 kg, die maximale Gewichtszunahme betrug 22 kg. Eine ähnlich große Streuung der Gewichtsveränderungen zeigte sich in der Gruppe der Patienten ohne Betablockergabe. So betrug hier die maximale Gewichtsabnahme 22,2 kg und maximale Gewichtszunahme 15,1 kg. Im T-Test zeigte sich vor Transplantation ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gewichts und der abgeleiteten Größe BMI zwischen Patienten, die mit /ohne Betablocker therapiert wurden. Dieser signifikante Unterschied war nach Transplantation nicht mehr nachweisbar.

4.15 Betablocker-Therapie nach BMI-Untergruppen vor Nierentransplantation

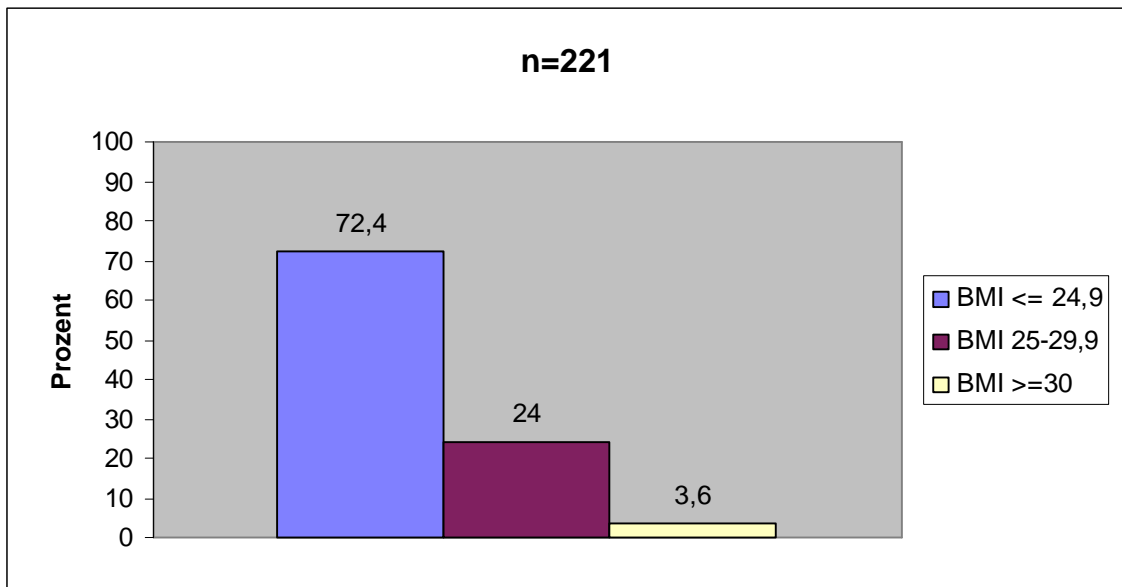


Abbildung 14: Anteil der Patienten mit Betablocker-Therapie nach BMI Untergruppe

Unterteilte man das Kollektiv nach BMI-Untergruppen, zeigte sich, daß insbesondere in Gruppe der als übergewichtig geltenden Patienten die Mehrzahl eine Therapie mit einem Betablocker erhielt. In der Gruppe der adipösen Dialysepatienten erhielten 50 % eine Betablocker-Therapie

4.16 Gewichtsverlauf unter Betablocker-Therapie

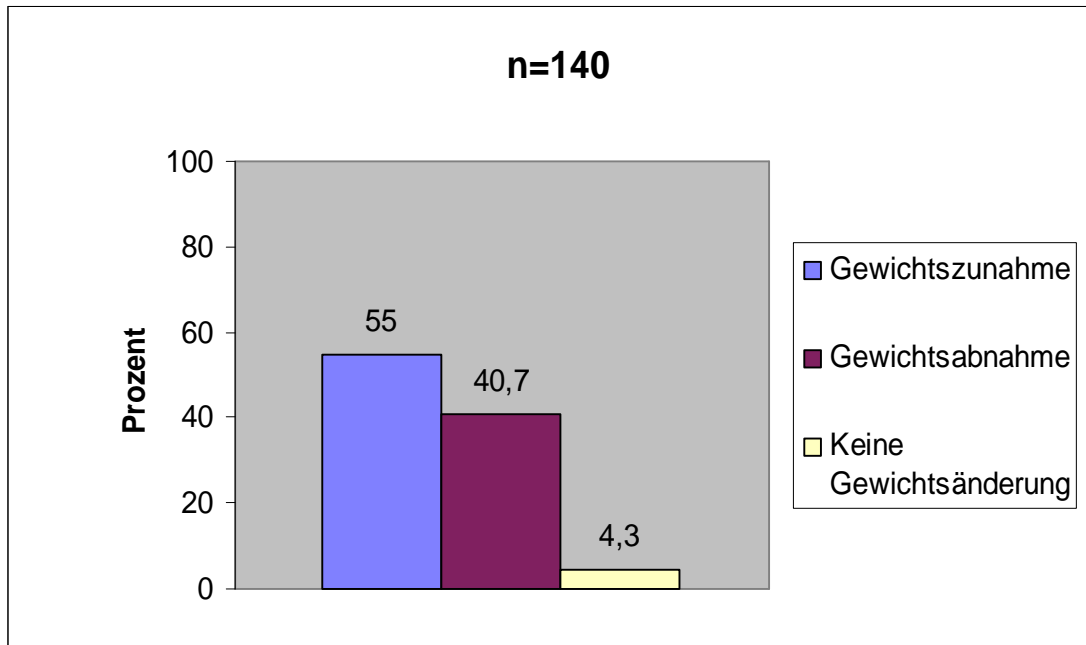


Abbildung 15: Gewichtsverlauf unter Betablockertherapie

Abbildung 15 zeigt Gewichtsänderungen aller Patienten unter Betablockertherapie

Ohne Berücksichtigung eines Cut-off-Wertes für das Gewicht (d.h. jegliche Gewichtsänderung wurde erfasst) sind Gewichtsveränderungen häufig. Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Betablockertherapie fand sich danach eine Gewichtszunahme. Immerhin fast 41 % der Patienten wiesen unter Therapie mit einem Betarezeptorantagonisten jedoch eine Gewichtsabnahme auf. Selten zeigten die Patienten keine Gewichtsänderung.

4.17 Gewichtsverlauf unter Nicht -Beta- Blockertherapie

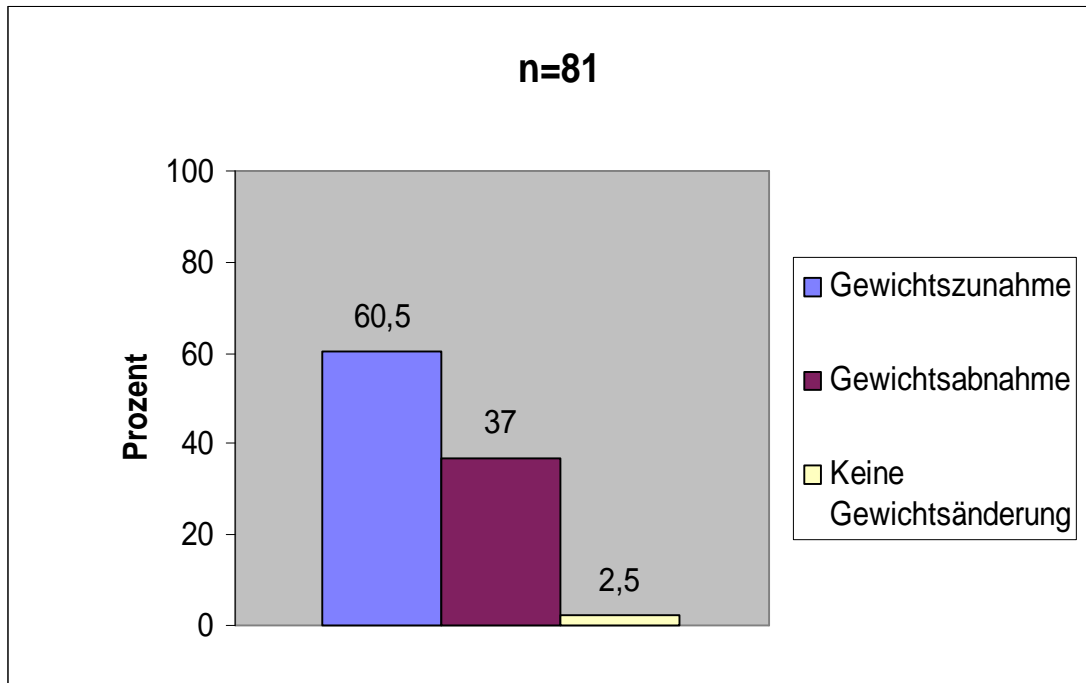


Abbildung 16: Gewichtsverlauf unter Nicht -Beta-Blockertherapie

Abbildung 16 illustriert die Gewichtsänderungen bei Patienten unter anhypertensiver Mono- / Kombinationstherapie, die keinen Betablocker erhielten. Auffällig ist wiederum, daß bei den meisten Patienten eine Gewichtszunahme beobachtet ist. Etwas mehr als ein Drittel aller ohne Betablocker behandelten Patienten nahm Gewicht ab. Zu beachten ist, daß in dieser Graphik jegliche Gewichtsab- oder -zunahme erfasst wurde. Auch unter Nicht-Betablockertherapie zeigte nur ein geringer Anteil der Patienten keine Gewichtsänderung.

4.18 Kovarianzanalyse mit dem Bedingungs-Faktor „Beta-Blocker ja / nein“ und den Parametern „BMI vor Transplantation“ und „Gewicht vor Transplantation“ als Kovariate

Ko-Varianzanalyse mit dem Bedingungs-Faktor "Beta-Blocker ja/nein" und dem Parameter "BMI vor TX" als Kovariate
Abhängige Variable: BMI-Delta

Abhängige Variable: BMI-Delta

Effekt	Mittel der Quadrate	df	F	Signifikanz
Modell	126,249	2	15,725	,000
Konstanter Term	286,339	1	35,666	,000
Kovariate (BMI vor TX)	246,779	1	30,738	,000
Beta-Blocker ja/nein	,000	1	,000	,994

df = Freiheitsgrade; F = Prüfgröße F

Tabelle 9: Kovarianzanalyse zum Vergleich BMI Änderung bei Patienten mit und ohne Betablockertherapie vor und nach Nierentransplantation

Ko-Varianzanalyse mit dem Bedingungs-Faktor "Beta-Blocker ja/nein" und dem Parameter "Gewicht vor TX" als Kovariate
Abhängige Variable: Gewichts-Delta

Abhängige Variable: Gewichts-Delta

Effekt	Mittel der Quadrate	df	F	Signifikanz
Modell	1121,431	2	16,598	,000
Konstanter Term	2508,339	1	37,125	,000
Kovariate (Gewicht vor TX)	2180,374	1	32,271	,000
Beta-Blocker ja/nein	,531	1	,008	,929

df = Freiheitsgrade; F = Prüfgröße F

Tabelle 10: Kovarianzanalyse zum Vergleich einer Gewichts Änderung bei Patienten mit und ohne Betablockertherapie vor und nach Nierentransplantation

Wie bereits in Abbildung 15 und Abbildung 16 dargestellt, fand sich bei den meisten Probanden unabhängig von der Art der verabreichten antihypertensiven Therapie eine Gewichtszunahme. Die fehlende Signifikanz in der Kovarianzanalyse zeigt, daß zwischen Patienten, die eine Betablocker- oder eine Nicht-Betablockertherapie erhielten, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der BMI / Gewichtsänderungen nach Nierentransplantation bestehen. Das heißt, Patienten nahmen unter einer Therapie mit einem Betablocker gleich häufig zu oder ab wie unter einer Nicht-Betablockertherapie.

4.19 Gewichtszunahme nach BMI-Untergruppen

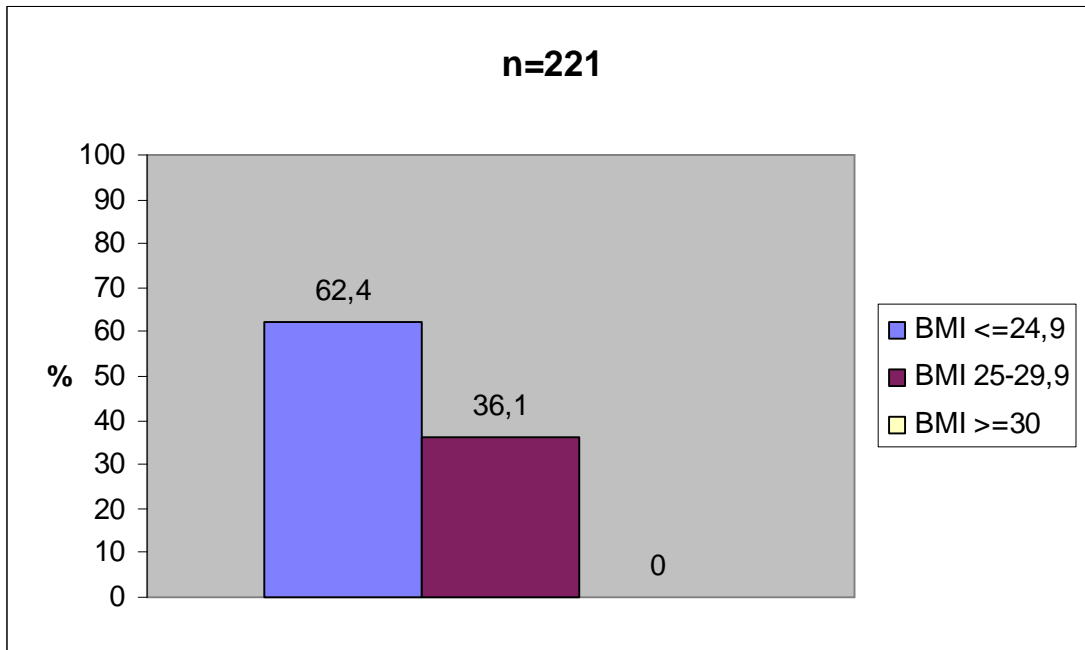


Abbildung 17: Gewichtszunahme nach BMI-Untergruppen

Betrachtet man die Gewichtszunahme nach BMI-Untergruppen, zeigt sich, daß vor allem in der Untergruppe der vor Transplantation normalgewichtigen Patienten eine Gewichtszunahme zu verzeichnen war. Mehr als ein Drittel der übergewichtigen Patienten nahm nach Transplantation an Gewicht zu. Keiner der adipösen Dialysepatienten wies eine Zunahme des Gewichtes auf. Hierbei erfolgte noch keine Differenzierung nach Patienten mit oder ohne Betablockertherapie.

4.20 Relevante (>2 kg) Gewichtszunahme nach Transplantation nach BMI-Untergruppen

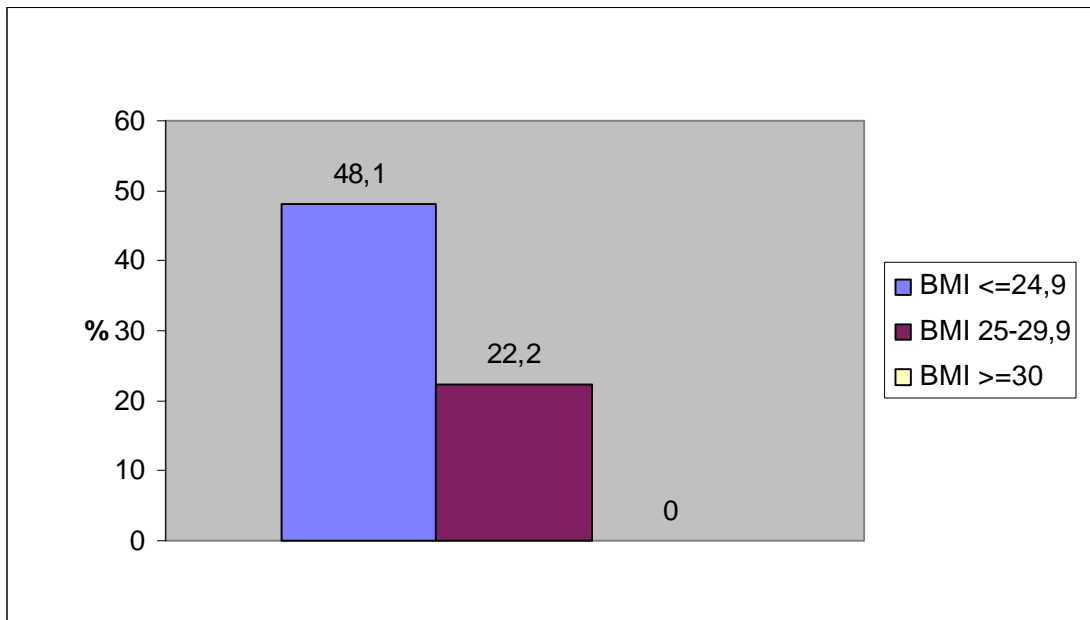


Abbildung 18: Klinisch relevante (>2kg) Gewichtszunahme nach BMI Untergruppen

Legt man einen Cut-off-Wert von >2kg als klinisch relevante Gewichtszunahme zugrunde, reduziert sich sowohl in der Gruppe der normalgewichtigen als auch in der Gruppe der übergewichtigen Patienten der Anteil der Patienten, bei denen dieses Kriterium erfüllt ist, erheblich. Patienten aus der BMI - Untergruppe <= 24,9 weisen am häufigsten eine klinisch relevante Gewichtszunahme auf. Immerhin 22,2 % der bereits als übergewichtig geltenden Patienten weisen eine Gewichtszunahme von >2 kg nach Transplantation auf.

4.21 Gewichtszunahme unter Betablocker-Therapie nach BMI-Untergruppen

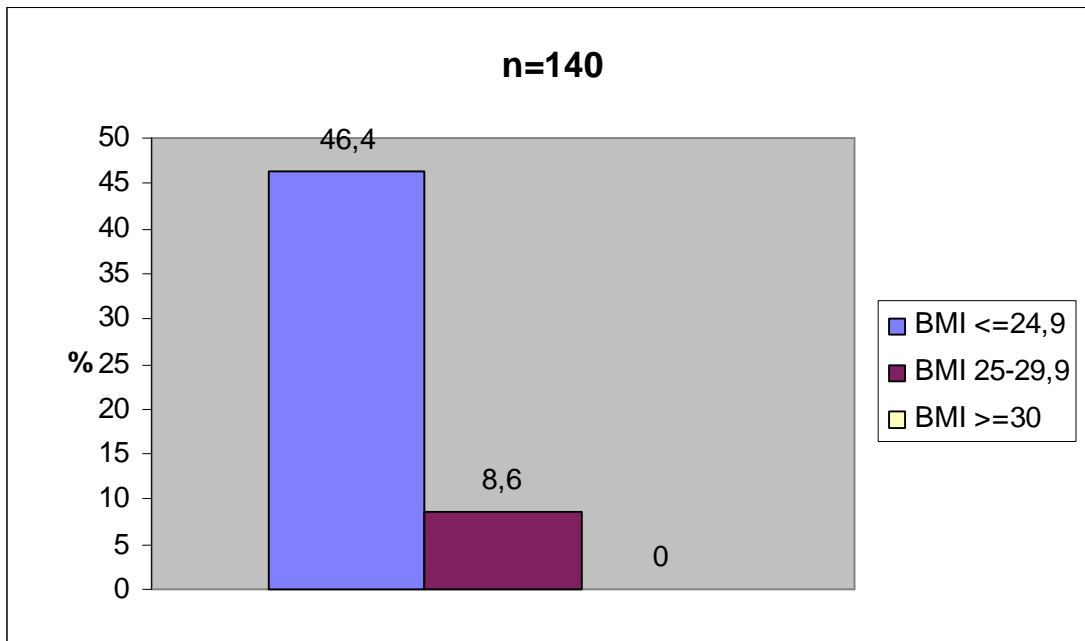


Abbildung 19: Gewichtszunahme unter Betablocker-Therapie nach BMI-Untergruppen

Die Analyse der BMI-Veränderung unter Betablocker-Therapie nach BMI - Untergruppe zeigte eine ähnliche Verteilung wie in der gesamten Studiengruppe ohne Differenzierung nach Art der antihypertensiven Medikation. Mit 46,4% fand sich ein Anstieg des BMI am häufigsten in der Gruppe mit einem BMI $\leq 24,9$. Nur bei 8,6% der BMI-Gruppe 25-29,9 konnte ein BMI-Anstieg beobachtet werden, Kein Patient der einen BMI >30 aufwies, und eine Therapie mit einem Betablocker erhielt, zeigte eine weiteren Anstieg des BMI.

4.22 Relevante Gewichtszunahme unter Betablocker-Therapie nach BMI

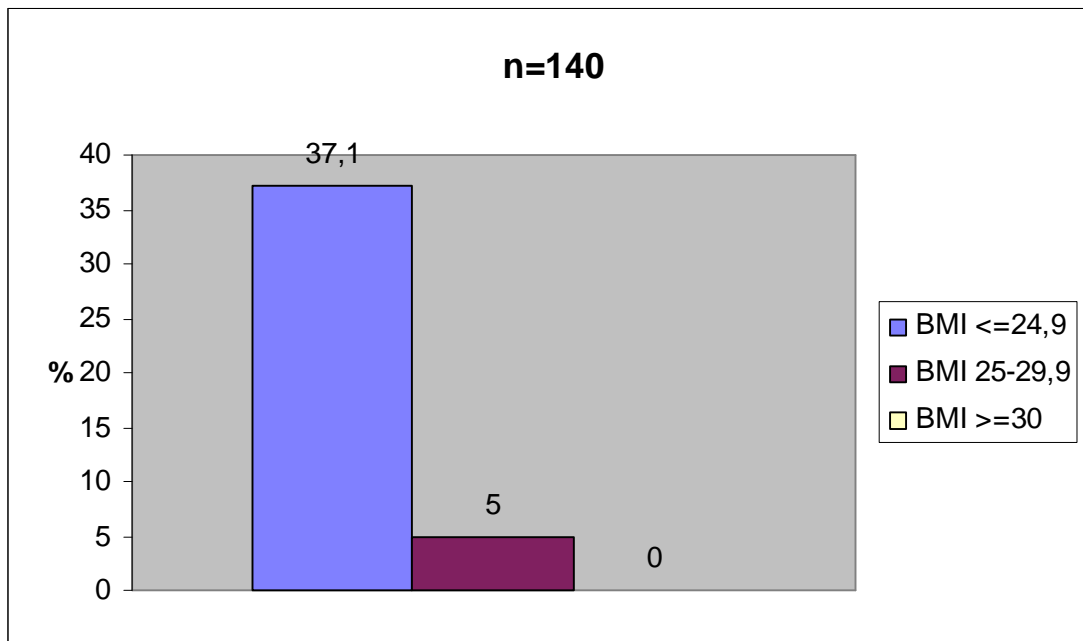


Abbildung 20: Relevante Gewichtszunahme unter Betablocker-Therapie nach BMI-Untergruppen

Die Subgruppenanalyse zeigt, daß von einer Gewichtszunahme (ohne cut off Wert, daß heißt jegliche Gewichtszunahme wurde erfasst) unter Therapie mit einem β -Adrenorezeptorantagonisten 46,4 % der Patienten aus der Untergruppe mit einem BMI $\leq 24,9$ betroffen sind. 8,6 % der Patienten und der BMI-Gruppe 25-29,9 zeigten eine Gewichtszunahme, kein Patient der BMI Gruppe ≥ 30 wies eine Gewichtszunahme auf. Betrachtet man nur solche Patienten, bei denen eine relevante Gewichtszunahme unter Betablocker-Therapie zu verzeichnen war, fand sich eine ähnliche Verteilung der Gewichtsänderungen, wobei der Anteil der Patienten mit relevanter Gewichtszunahme in der BMI Gruppe $\leq 24,9$ noch 37,1 % und in der Gruppe 25-29,9 noch 5 % betrug.

Trotz der relativ häufigen – und auch klinisch relevanten - Gewichtszunahme bei Patienten mit Betablockertherapie fand sich in der Gesamtheit kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Patienten, die nicht mit einem Betablocker behandelt wurden.

4.23 Vergleiche der Gewichtsänderungen zwischen den BMI Gruppen bei Patienten ohne Betablockertherapie

t-Test zwischen BMI-Klasse 1 versus 2
bei der Bedingung "ohne Beta-Blocker"
Abhängige Variable: Gewichts-Delta

T-Test für die Mittelwertgleichheit			
	T	df	Signifikanz
	-2,218	77	,029 *

*. signifikant ($p \leq 0.05$)

Tabelle 11: Vergleich der mittleren Gewichtszunahme zwischen Patienten mit einem Ausgangs-BMI von $\leq 24,9$ versus $25-29,9$

t-Test zwischen BMI-Klasse 1 versus 3
bei der Bedingung "ohne Beta-Blocker"
Abhängige Variable: Gewichts-Delta

T-Test für die Mittelwertgleichheit			
	T	df	Signifikanz
	-2,060	74	,043 *

*. signifikant ($p \leq 0.05$)

Tabelle 12: Vergleich der mittleren Gewichtszunahme zwischen Patienten mit einem Ausgangs-BMI von $\leq 24,9$ versus ≥ 30

t-Test zwischen BMI-Klasse 2 versus 3
bei der Bedingung "ohne Beta-Blocker"
Abhängige Variable: Gewichts-Delta

T-Test für die Mittelwertgleichheit			
	T	df	Signifikanz
	-,623	5	,560

Tabelle 13: Vergleich der mittleren Gewichtszunahme zwischen Patienten mit einem Ausgangs-BMI von 25-29,9 versus ≥ 30

Tabelle 11, Tabelle 12 und Tabelle 13 zeigen eine Subgruppenanalyse nach BMI Untergruppe bei Patienten ohne Betablocker-Therapie. Anhand der Signifikanzen läßt sich ablesen, daß bei Patienten aus der BMI Untergruppe 1 (BMI ≤ 24.9 ; normalgewichtig eine signifikant höhere Gewichtszunahme zu beobachten war, als bei Patienten der Untergruppe 2 (BMI 25-29,9; übergewichtig) und der Untergruppe 3 (BMI ≥ 30 ; adipös). Dagegen nahmen Patienten aus der Untergruppe der übergewichtigen Patienten nicht signifikant mehr Gewicht zu als solche, die bereits als adipös klassifiziert wurden.

4.24 Vergleiche der Gewichtsänderungen zwischen den BMI Gruppen bei Patienten ohne Betablockertherapie

t-Test zwischen BMI-Klasse 1 versus 2
bei der Bedingung "mit Beta-Blocker"
Abhängige Variable: Gewichts-Delta

T-Test für die Mittelwertgleichheit			
	T	df	Signifikanz
	-2,263	135	,025 *

*. signifikant ($p \leq 0.05$)

Tabelle 14: Vergleich der mittleren Gewichtzunahme zwischen Patienten mit einem Ausgangs-BMI von $\leq 24,9$ versus $25-29,9$

t-Test zwischen BMI-Klasse 1 versus 3
bei der Bedingung "mit Beta-Blocker"
Abhängige Variable: Gewichts-Delta

T-Test für die Mittelwertgleichheit			
	T	df	Signifikanz
	-3,112	105	,002 *

*. signifikant ($p \leq 0.05$)

Tabelle 15: Vergleich der mittleren Gewichtzunahme zwischen Patienten mit einem Ausgangs-BMI von $\leq 24,9$ versus ≥ 30

t-Test zwischen BMI-Klasse 2 versus 3
 bei der Bedingung "mit Beta-Blocker"
 Abhängige Variable: Gewichts-Delta

T-Test für die Mittelwertgleichheit			
	T	df	Signifikanz
	-1,755	32	,089

Tabelle 16: Vergleich der mittleren Gewichtszunahme zwischen Patienten mit einem Ausgangs-BMI von 25-29,9 versus ≥ 30

Tabelle 14, Tabelle 15 und Tabelle 16 zeigen eine Subgruppenanalyse nach BMI Untergruppe bei Patienten mit Betablocker-Therapie. Bei Patienten aus der BMI Untergruppe 1 (BMI ≤ 24.9 ; normalgewichtig) war eine signifikant größere Gewichtszunahme zu beobachten als bei Patienten der Untergruppe 2 (BMI 25-29,9; übergewichtig) und der Untergruppe 3 (BMI ≥ 30 ; adipös). Dagegen nahmen Patienten aus der Untergruppe der übergewichtigen Patienten nicht signifikant mehr Gewicht zu als solche, die bereits als adipös klassifiziert wurden.

5 Diskussion

5.1 Antihypertensive Therapie bei Dialysepatienten und Nierentransplantierten

Entsprechend den deutschen Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie werden Betablocker sowohl als initiale Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antihypertensiva empfohlen. Insbesondere, wenn eine koronare Herzerkrankung oder eine Herzinsuffizienz, die sich als Folge einer langjährigen Hypertonie entwickeln können, als Begleiterkrankung vorliegen, gelten Betablocker als first-line-Therapeutika.(30) Wegen der aufgrund epidemiologischer Daten anzunehmenden hohen Prävalenz einer KHK (koronaren Herzerkrankung) bei Dialysepatienten(115), ist der hohe Anteil von Patienten, die eine Therapie mit einem Betablocker erhielten, leicht nachvollziehbar. Nach Hörls Literaturdurchsicht waren Calciumantagonisten gefolgt von ACE-Hemmern die am häufigsten verordneten Antihypertensiva bei Dialysepatienten, Betablocker erhielten 27-30%.(53) Ein ähnliches Profil der antihypertensiven Medikation, mit Calciumantagonisten als häufigste verordnete Medikamentengruppe (ca. 70 %), wurde in einer Studie an über 1000 Dialysepatienten, von denen nach WHO-Kriterien als hypertensiv zu betrachten waren, dokumentiert.(117) Diese scheinbar große Abweichung von den eigenen Daten ist möglicherweise durch unterschiedliche Zeitpunkte während der Dialysezeit erklärbar, zu denen die Erhebung zur Auswahl der antihypertensiven Therapie erfolgte. In der eigenen Untersuchung wurde die antihypertensive Medikation unmittelbar vor der Nierentransplantation erfasst, der Anteil von 63 % Patienten, die mit einem Betablocker behandelt wurde, ist im Einklang mit Untersuchungsbefunden von Agarwal (4), der zusätzlich eine Verdopplung der Betablockergabe mit fortschreitender Dialysedauer dokumentieren konnte.

Prospektive Untersuchungen zur Intensität der antihypertensiven Therapie bei Dialysepatienten fehlen, auch in aktuellen Standardwerken zur Dialysetherapie finden sich aufgrund mangelnder Evidenz lediglich Meinungs-basierte Empfehlungen zur antihypertensiven Kombinationstherapie bei Hämodialyse-

assoziierter Hypertonie Ein sinnvoller Vergleich Blutdruck-senkender Strategien, sowie eine Bewertung hinsichtlich der Aggressivität einer Behandlung, ist bei Patienten unter Nierenersatztherapie keine banale Aufgabe. Hier wären zahlreiche Faktoren wie Art der Blutdruckerfassung (Gelegenheits- versus 24-Stunden-Blutdruckmessung), Zeitpunkt der Blutdruckmessung (am Dialysetag/ Dialyse-freien Tag, am Beginn / am Ende einer Dialysebehandlung) zu berücksichtigen. Wichtig wäre ergänzend zu wissen, ob das Trockengewicht erreicht ist, und wie dieses bestimmt wurde. Insbesondere vor dem Hintergrund, daß einzelne Dialysezentren durch eine entsprechende Häufigkeit einer Dialysebehandlung in der Lage sind, Patienten ohne antihypertensive Medikamente zu führen (21), müsste dazu bekannt sein, welche Art von Nierenersatzverfahren mit welcher Frequenz / Dauer und mit welcher Qualität (Kt/V, als dimensionloses Maß für die Dialysequalität) durchgeführt wird. Eine Erklärung, warum bei Patienten der Nicht-Betablockerguppe häufiger eine Monotherapie zu finden war, und ob dieses auch bedeutet, daß in dieser Untergruppe der Blutdruck deswegen besser einstellbar war, konnte mit dem vorliegenden Datenmaterial nicht beantwortet werden. Offensichtlich bleibt aber, daß Patienten in der Betablockerguppe häufiger eine 3-4 fach antihypertensive Therapie benötigten und nur Patienten der Betablockerguppe teilweise eine noch intensivere Blutdruckmedikation mit 5 oder 6 weiteren Medikamenten erhielten, eine Beobachtung, die so bisher nicht beschrieben wurde. Anzumerken ist, daß auch Nitro-haltige Präparate miterfasst wurden, und daß Betablocker Patienten mit Angina pectoris oder gesicherter Koronarer Herzerkrankung nicht selten eine Kombination beider Medikamentengruppen (Betablocker und Nitro-haltiges Präparat) erhalten.

5.2 Charakterisierung der renalen Grunderkrankungen, die zur terminalen Niereninsuffizienz führten

Großen Datenregistern (Quasi Niere, Deutschland; USRDS United States Renal Data System) zufolge sind ein Diabetes mellitus und eine chronische Glomerulonephritis die zwei führenden Ursachen einer terminalen

Niereninsuffizienz. Ein Vergleich älterer Daten (Quasi Niere 1996, USRDS 1993-1995) mit aktuellen Auswertungen zeigt darüber hinaus eine deutliche Zunahme der Prävalenz insbesondere von Typ II Diabetikern. Für verschiedene Gruppen von Nierenerkrankungen wie interstitielle Nephritiden, Zystennieren und unklare Grunderkrankung fand sich eine gute Übereinstimmung mit der in der obigen Literatur beschriebenen Verteilung als Ursache für eine Dialysepflichtigkeit.

Auffällig war im eigenen Kollektiv einerseits der hohe Anteil von Patienten, bei denen eine chronische Glomerulonephritis als Ursache des Nierenversagens dokumentiert wurde, andererseits waren Patienten mit einem Diabetes mellitus vergleichsweise deutlich unterrepräsentiert.

Diese scheinbare Diskrepanz zu den in der Literatur vorliegenden Daten könnte durch mehrere Faktoren, die die eigene Datenanalyse ergab, begründet sein. Entsprechend dem Altersrange von 9-67 Jahren waren auch Kinder in die Auswertung mit eingeschlossen, eine Untergruppe in der ein Diabetes als Ursache für ein terminales Nierenversagen praktisch keine Rolle spielt. (89) Auch die Datenqualität dürfte einen nicht unwesentlichen Beitrag zu dieser erheblichen Abweichung von den in der Literatur berichteten Ergebnissen liefern. So mussten von den ursprünglich 357 konsekutiven Datensätzen unter anderem acht Patienten mit Diabetes mellitus aufgrund fehlender vollständiger Größen- /Gewichtsangaben von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Zusätzlich konnte für 19 weitere Patienten aus dem Ausgangskollektiv nachträglich keine Diagnose ermittelt werden, so daß diese bei den weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt wurden.

5.3 Basale Gewichte / BMI vor Nierentransplantation

Der Einfluß des BMI auf Komplikationen nach primär erfolgreicher Nierentransplantation ist seit vielen Jahren Gegenstand lebhafter Diskussionen und ein BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ist für viele Zentren eine allgemein anerkannte Kontraindikation für eine Listung zur Nierentransplantation.(33) War in den 80er Jahren gerade ein Drittel der potentiellen Transplantatempfänger übergewichtig

oder adipös, stieg der Anteil der Patienten, der als übergewichtig (BMI, 25-29,9 kg/m²) oder adipös (BMI \geq 30 kg/m²) zu klassifizieren ist im Zeitraum von 1987-2001 um 32% bzw. 116%.(113) Die Tatsache, daß der Anteil der übergewichtigen und adipösen Patienten im eigenen Untersuchungskollektiv nur 19,2 % beträgt, spiegelt am ehesten die strenge Selektion der möglichen Transplantatempfänger wieder. Hinzuweisen ist nochmals auf den sehr kleinen Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus am Gesamtkollektiv, einer Untergruppe, die beim Vorliegen eines Typ II b Diabetes per Definition übergewichtig oder adipös ist. Auffällig ist darüber hinaus, daß Patienten unter Betablockertherapie vor Nierentransplantation ein höheres durchschnittlich Gewicht aufweisen, als solche die eine antihypertensive Medikation ohne einen Betarezeptorantagonisten erhielten. Da Informationen zur Dauer, Art und Dosierung der Betablockertherapie ebenso nicht verfügbar waren, wie über den Gewichtsverlauf vor Beginn/nach Beginn der Nierenersatztherapie ist eine sichere Aussage, ob die Gewichtsdiﬀerenz in beiden Behandlungsgruppen durch die Betablockermedikation oder andere nicht untersuchte Einflußgrößen verursacht wurde nicht sicher möglich. Das Resultat eines höheren mittleren Gewichts in der Betablockergruppe ist aber durchaus mit der von Sharma beschriebenen vermehrten Gewichtszunahme unter dieser Substanzgruppe im Einklang, wenngleich in der analysierten Literatur nicht explizit Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Fokus der Untersuchung standen.(97)

5.4 Verhalten des Gewichts / der BMI nach Nierentransplantation

Bis zum heutigen Tag gibt es keine allgemein akzeptierte Definition der normalen Gewichtsschwankungen.(98) Um eine standardisierte Definition zu formulieren, wären unter anderem Aspekte wie Expertenmeinungen, Formulierungen aus vorangegangenen Studien, Vergleichbarkeit bei verschiedenen Körpergrößen, Meßfehler, normale Gewichtsfluktuationen und klinische Relevanz zu berücksichtigen. Vor dem Hintergrund der genannten Faktoren schlagen die Autoren der oben genannten Arbeit eine Gewichtsänderung von • 3 % des Körpergewichts als relevante Schwankung

vor bzw. definieren ein stabiles Gewicht über eine Gewichtsänderung von weniger als 3 %. Studien konnten wiederholt eine Assoziation zwischen Übergewicht und einer erhöhten Inzidenz von Komplikationen nach Transplantation von Wundheilungsstörungen bis zu einem verminderten Patienten- und Transplantatüberleben dokumentieren. Diese Arbeiten richteten das Interesse vor allem auf den Einfluss des Gewichts vor Transplantation, entsprechend dem zuletzt dokumentierten Gewicht während der Dialysebehandlung. Ein sehr hoher BMI, aber auch ein sehr niedriger BMI zeigen eine Assoziation mit einer Graftdysfunktion und eine Anpassung des Gewichts vor Nierentransplantation wird zur Verbesserung der Transplantatfunktion empfohlen (91,95). Zur Beantwortung der Frage, wie sich der Gewichtsverlauf nach Nierentransplantation darstellt, erfolgte eine Analyse der Gewichte/BMI aller Patienten vor und nach Nierentransplantation. Durch Berechnung des Delta Gewicht/BMI konnten Patienten mit Gewichtszunahme (Delta Gewicht positiv) von solchen mit Gewichtsabnahme (Delta Gewicht negativ) unterschieden werden, Patienten ohne Gewichtszunahme wiesen ein Delta Gewicht von 0 auf.

Nur wenige Studien untersuchten die Ursachen und Folgen einer Gewichtszunahme nach Nierentransplantation. Clunk wertete in einer retrospektiven Analyse an einem Kollektiv von 974 erwachsenen Nierentransplantierten den Gewichtsverlauf nach Transplantation aus. In der Originalarbeit sind die absoluten Gewichte / BMI vor und nach Nierentransplantation nicht angegeben. Fand sich im ersten Jahr post transplantationem eine mittlere Gewichtszunahme von 10,3 kg (range+75(!) bis -23 kg), zeigte sich im dritten Jahr eine durchschnittliche Gewichtsabnahme um 0,2 kg. Nur 10,6 % des untersuchten Kollektivs zeigte einen stabilen Gewichtsverlauf von +/- 2kg. Eine Untergruppenanalyse nach BMI Gruppen wird nicht präsentiert. Im Gegensatz dazu fand sich in der eigenen Population sowohl in der Patientengruppe, die eine Betablockertherapie erhielt, als auch in der Gruppe, die ohne Betablocker behandelt wurde eine mittlere Gewichtsabnahme von - 2,4 kg (Nicht-Betablockergruppe) und -1,3 (Betablockergruppe). Dabei war die maximale beschriebene Gewichtsabnahme

von -23 kg in Clunks Arbeit durchaus mit der maximal dokumentierten Gewichtabnahme von -22,2 kg in der Nicht-Betablockergruppe im eigenen Kollektiv vergleichbar. Die maximale Gewichtszunahme von 75 kg weicht dabei außergewöhnlich stark von den maximalen Gewichtszunahmen im eigenen Patientenkollektiv ab und ist kritisch zu hinterfragen, da dieses einer durchschnittlichen monatlichen Gewichtszunahme von 6,25 kg gleichkommt, die allein durch eine Steroidtherapie nicht erklärbar ist. Denkbar wäre allenfalls ein kombinierter Effekt einer steroidbedingten Gewichtszunahme in Verbindung mit einer progredienten Hyperhydratation bei eingeschränkter Transplantatfunktion. Eingeschlossen in die Analyse waren jedoch nur Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion bis zu einem Serumkreatinin von 2,3 mg/dl. Da Patienten mit höhergradiger Nierenfunktionseinschränkung somit ausgeschlossen waren, ist dieser Effekt unwahrscheinlich. Wie auch in anderen Arbeiten (113) vorbeschrieben, war eine Zunahme des BMI vor allem in den Untergruppe der Patienten mit normalem Ausgangsgewicht zu verzeichnen, wohingegen übergewichtige oder adipöse Patienten nur eine moderate oder gar keine Gewichtszunahme aufwiesen.

5.5 Einfluß der Nierenfunktion auf Gewichtsänderungen

Aktuellen Untersuchungen zufolge gibt es einen Zusammenhang zwischen BMI und der Angiotensin abhängigen Regulation der renalen Perfusion bei gesunden Patienten. Die damit verbundene vermehrte vasodilatatorische Antwort im Captopriltest wird als ein möglicher pathogenetischer Mechanismus vorgeschlagen, über den eine Adipositas renale Schäden verursachen kann.(5) Eine Gewichtszunahme ist daher bei Patienten, die ein Nierentransplantat erhalten nicht wünschenswert, insbesondere dann nicht, wenn bereits früh eine eingeschränkte Transplantatfunktion besteht oder sich im Verlauf z.B. durch wiederholte Abstossungen entwickelt. Obwohl nach Vergleich der mittleren Serumkreatininwerte die Patienten in der Betablockergruppe eine schlechtere Transplantatnierenfunktion aufwiesen, fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der mittleren Gewichtsverläufe nach Transplantation im Vergleich zu

Patienten, die keinen Betablocker als Bestandteil ihrer antihypertensiven Therapie erhielten. Die durchschnittlich schlechtere Nierenfunktion in der Betablockergruppe ist vereinbar mit dem deutlich häufigeren Auftreten einer akuten Rejektion in dieser Behandlungsgruppe. Daß eine möglicherweise erwartete größere Gewichtszunahme in der Gruppe mit durchschnittlich schlechterer Nierenfunktion (= Betablockergruppe) nicht zu beobachten war, könnten unter anderem durch folgende Aspekte erklärbar sein: Patienten mit schlechterer Nierenfunktion und daraus resultierender Natrium- und Wasserretention, die eine Gewichtszunahme verursachen könnte, wurden adäquat diuretisch behandelt, so daß dieser Effekt nicht messbar war. Dieses war jedoch nicht Gegenstand der Untersuchung und wäre auch aufgrund der Datenqualität aus dem vorliegenden Datenmaterial so nicht extrahierbar gewesen. Darüber hinaus ist der Serumkreatininwert nur ein ungenaues Maß der Nierenfunktion (111). Weitere, zur Berechnung einer endogenen Kreatininclearance notwendige Parameter lagen nicht vor. Verwendet man dagegen die MDRD (modification of diet in renal disease) Formel, die für Patienten im Alter von 18-70 Jahren validiert wurde, zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate, kommt man zu einer grundlegend anderen Beurteilung. Berechnet man beispielsweise die GFR für einen 18 oder 67-jährigen Mann mit einem Serumkreatinin von 1,44 bzw. 1,93 mg/dl, ergibt sich beim 18-jährigen und beim 67-jährigen Patienten in der jeweiligen Altersgruppe die gleiche GFR (103 ml/min bzw. 79 ml/min). Das heißt, daß die Nierenfunktion zumindest in der jeweiligen Altersgruppe geschätzt in etwa gleich ist, auch wenn im T-Test beim Vergleich der mittleren Serumkreatinin rein rechnerisch ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Nierenfunktion zwischen Betablocker- und Nicht-Betablockergruppe ermittelt wurde.

5.6 Bedeutung von Rejektionen für den Gewichtsverlauf

Glukokortikoide sind ein wesentlicher Stützfeiler der immunsuppressiven Kombinationstherapie.(48) Besteht der Verdacht auf eine akute Transplantatabstoßung, erfolgt - nach Ausschluss anderer potentiell reversibler

Ursachen für eine Nierenfunktionsverschlechterung wie Cyclosporinüberdosierung, Harnwegsinfekt, arterielle oder venöse Perfusionsstörung oder Abflußbehinderung im harnableitenden System - in vielen Zentren eine Steroidbolusbehandlung mit drei bis fünf - Boli Methylprednisolon (0,25 bis 1 Gramm) als initiale Therapie. Andere Zentren führen zunächst eine Transplantatbiopsie durch und behandeln dann ebenfalls empirisch mit Glukokortikoiden bis der histologische Befund vorliegt.(14) Nach neueren Daten sind beide Vorgehensweisen zu rechtfertigen, da nach 2 Jahren eine vergleichbare Transplantatfunktion dokumentiert werden konnte. Das deutlich häufigere Vorkommen einer akuten Transplantatabstoßung bei nierentransplantierten Patienten unter antihypertensiver Therapie mit einem Betablocker ist ein bisher nicht beschriebenes Phänomen. Da anhand der vorliegenden Auswertung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer Gewichtszunahme bis 12 Monate nach Transplantation zwischen Patienten, die mit einem Betablocker behandelt wurden und solchen, die Betablocker-frei therapiert wurden vorliegen, kann gefolgert werden, daß trotz der höheren Inzidenz von Rejektionen in der Betablockergruppe kein signifikanter Einfluß von akuten Rejektionen auf den Gewichtsverlauf besteht. Entsprechend der allgemeinen klinischen Erfahrung hätte durch eine intermittierende hochdosierte Glukokortikoidtherapie in der Betablockergruppe durchaus eine vermehrte Gewichtszunahme als bekannte Steroid-induzierte Nebenwirkung erwartet werden können. Der unerwartete fehlende Unterschied einer signifikant unterschiedlichen Gewichtszunahme zwischen beiden Gruppen kann durch mehrere Faktoren bedingt sein, die allerdings durch das vorliegende Datenmaterial nicht überprüfbar waren: die Diagnose einer Rejektion wurde überwiegend klinisch gestellt, Angaben zur Dosis und Dauer der Steroidtherapie waren nicht verfügbar, ebenso fehlten Angaben zur Ansprechrate der Rejektionstherapie.

5.7 Erfordert eine Betablockertherapie mehr Immunsuppression?

Der Vergleich der mittleren Glukokortikoiddosen in der vorliegenden Arbeit ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Diese Erkenntnis ist gut vereinbar mit der bisher publizierten Literatur, in der sich kein Hinweis für unterschiedliche Dosierungsempfehlungen zur Glukokortikoidtherapie bei Patienten mit Betablocker-/ohne Betablockertherapie finden ließ.(59) Umgekehrt fand sich in untersuchten Kollektiv unter Berücksichtigung verschiedener Einschränkungen in der Betablockergruppe eine erhöhte Inzidenz von Transplantataboßungen, die möglicherweise auch zu einer durchschnittlich schlechteren Nierenfunktion in der Betablockergruppe führten. Die Frage nach einem potentiellen negativen Einfluß einer häufig verordneten antihypertensiven Medikation auf die Transplantatfunktion ist somit durchaus bedeutsam.

Immunmodulatorische Effekte von Betablockern auf T-Lymphozyten (74) und B-Lymphozyten (55) sind bereits seit vielen Jahren bekannt und reichen unter anderem von einer leichten Inhibition der lymphoproliferativen T-Zellantwort auf bestimmte Mitogene in vitro bis zu einer transienten polyklonalen B-Zellaktivierung in C57B1/6 Mäusen.

Der chronische Gebrauch von Propanolol ist durch eine 10-20 %ige Abnahme des renalen Plasmaflusses bzw. der glomerulären Filtrationsrate gekennzeichnet. Andere Betablockersubtypen , z.B. solche mit intrinsischer sympathischer Aktivität, kardi selektive Substanzen oder solche mit zusätzlichen alfablockerierenden Eigenschaften dagegen haben bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keinen signifikanten Einfluss auf die oben genannten Parameter.(35) Der Einfluß des β_1 -selektiven Betablockers Atenolol auf die Nierenfunktion bei Nierentransplantierten mit Cyclosporin-basierter Immunsuppression wird in aktuellerer Literatur kontrovers diskutiert. Die Arbeitsgruppe von Branten et al fand nach einer vierwöchigen Therapie keinen negativen Effekt auf den renalen Plasmafluss oder die glomeruläre Filtrationsrate (15). Hausberg und Kollegen andererseits konnten bei Patienten, die 6-12 Wochen nach Nierentransplantation eine arterielle Hypertonie

entwickelten, nach 24 Monaten unter antihypertensiver Therapie mit Atenolol versus Quinalapril in der Atenololgruppe ein vermehrte Proteinurie nachweisen. Das Serumkreatinin änderte sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Eine aktuelle Untersuchung konnte für Carvedilol nach einer zweijährigen Therapiedauer keinen negativen Effekt auf die Progression einer chronischen Transplantatrejektion bei nierentransplantierten Patienten nachweisen.(118) Die Frage, ob eine Therapie mit Betablockern eine intensivierete Immunsuppression erfordert, ist weder mit der gesichteten Literatur noch mit der vorliegenden Arbeit eindeutig zu beantworten. Zur weiteren wären Analyse wichtige weitere Kenndaten notwendig, die nachweislich die Häufigkeit einer Rejektion beeinflussen können, aber im vorliegenden Datenmaterial nicht verfügbar waren. Dazu gehören unter anderem Non-Compliance (31), sensibilisierte Patienten, Patienten mit verzögerter Funktionsaufnahme des Transplantats, und eine Zytomegalievirusinfektion.(84)

5.8 Ist ein Verzicht auf Betablocker bei der antihypertensiven Therapie von Dialysepatienten / Nierentransplantierten gerechtfertigt?

Herz-Kreislaufkrankungen sind die führende Todesursache bei Dialysepatienten und Nierentransplantierten (75). Nach Beginn einer Dialysebehandlung ist das Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben gegenüber der Normalbevölkerung um ca. das 30fache erhöht. (93)

Erstaunlicherweise gibt es Hinweise, daß kardioprotektive Medikamente, unter anderem Betablocker - selbst bei nachgewiesenem Myokardinfarkt bei diesen Risikokollektiven zu selten verordnet werden (12).

Wegen des weiterhin bestehenden Organmangels ist die Identifikation von Risikofaktoren, die ein erfolgreiches Patienten-Outcome nach Nierentransplantation und ein vorzeitiges Versterben während der Nierenersatzbehandlung verhindern können, von immenser Bedeutung. Obwohl das Vorliegen einer Adipositas bei nierengesunden Patienten ein anerkannter Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung ist (112), mehren sich in jüngster Zeit Publikationen, die ausweisen, daß aufgrund von Daten aus

Observationstudien der Einfluß eines höheren Gewichts auf das Patientenüberleben an der Dialyse geradezu proportional sein könnte. So konnten Kalantar und Kollegen in einer kürzlich erschienenen Arbeit im American Journal of Kidney Diseases eine Tendenz zu längerem Überleben mit zunehmendem Gewicht feststellen, gerade besonders schwere Patienten mit einem BMI $>35 \text{ kg/m}^2$ lebten am längsten.(57) In einem anderen Journal präsentiert der gleiche Autor Erklärungsansätze für dieses Phänomen der reversen Epidemiologie, das mindestens auf 20 Millionen weitere Amerikaner mit schwerwiegender Erkrankung unterschiedlicher Genese und Organmanifestation wie Herzinsuffizienz, Tumorerkrankungen und AIDS ebenfalls zutrifft. Einen entscheidenden Einfluß könnte unter anderem das Malnutritions-Inflammations-Syndrom (MIA) haben. Da ca. 2/3 aller Dialysepatienten innerhalb von fünf Jahren nach Beginn einer Dialysebehandlung versterben, könnten traditionelle Risikofaktoren, wie beispielsweise Adipositas und Hypercholesterinämie nicht ihren deletären Langzeitfolgen entwickeln, und im Gegenteil kurz – bis mittelfristig über günstige Effekte auf das MIA einen Überlebensvorteil erzeugen.(58) Vor dem Hintergrund kürzlich erschienener Publikationen, die auf mögliche negative Effekte einer Betablockertherapie auf den Gewichtsverlauf im Sinne einer Gewichtszunahme bei hypertensiven Patienten mit normaler Nierenfunktion hinweisen, und ACE-Hemmer, niedrig dosierte Thiaziddiuretika und Calciumantagonisten als Antihypertensiva der Wahl empfehlen (104), ergibt sich die berechnete Frage, ob die an hypertensiven nierengesunden Patienten gewonnenen Erkenntnisse auf hypertensive, dialysepflichtige und hypertensive nierentransplantierte Patienten übertragbar sind. Im Vergleich zu Betablockern, Diuretika und ACE-Hemmern war das relative Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Posttransplantationshypertonie unter Behandlung mit Calciumantagonisten erhöht (10). Noch aktuellere Arbeiten fanden bei nierentransplantierten Patienten, die einen Calciumkanalblocker einnahmen, ein signifikant vermindertes Transplantat- und Patientenüberleben, ein Effekt der bei Patienten unter Betablockergabe nicht zu beobachten war (102). Betablocker wie niedrig dosiertes, intermittierend verabreichtes Atenolol, bieten

bei hypertensiven Dialysepatienten eine exzellente, durch 24-h-Blutdruckmessungen dokumentierte Langzeitkontrolle der arteriellen Hypertonie (110). Für Carvedilol konnte eine Steigerung der 2-Jahres-Überlebensrate bei dialysepflichtigen Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (meist als Folge der arteriellen Hypertonie) gezeigt werden (Evidenzgrad A). Tödlich verlaufende Herzinfarkte und Schlaganfälle traten in der Carvedilolgruppe signifikant weniger häufig auf als in der Placebogruppe, es fand sich darüber hinaus in Behandlungarm eine geringere Hospitalisierungsrate wegen einer verschlechterten Herzinsuffizienz (24). Da in der Studie keine Angaben zum Gewichtsverlauf unter Betablockertherapie im Vergleich zur Placebogruppe gemacht wurden, kann nicht beurteilt werden, ob dieser Überlebensvorteil durch eine mögliche Betablocker-assoziierte Gewichtszunahme mitverursacht war. Ähnliche günstige Effekte einer optimierten Herzinsuffizienztherapie unter Einschluß einer Betablockermedikation in Verbindung mit einer vollen Korrektur des Hämoglobinwertes (Zielwert 14,5 g/dl bei Männern und 13,5 g/dl bei Frauen) fanden Kollegen nephrologischen Abteilung des Berliner Charite. Neben einer Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie und einer Besserung der linksventrikulären Funktion konnte bei vielen Patienten eine Verbesserung der Herzinsuffizienzklasse nach NYHA (New York Heart Association) erzielt werden.(50) Die Arbeitsgruppe um Tory konnte bei terminal niereninsuffizienten Patienten durch die Gabe des unselektiven Betarezeptorantagonisten Propanolol niedrige Herzfrequenzvariabilität, die als unabhängiger Risikofaktor für eine kardial bedingte Mortalität gilt, verbessern (101). Erst kürzlich konnte auch für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und überlebtem Myokardinfarkt eine bessere Überlebensrate durch eine kardioprotektive Kombinationstherapie unter Einschluß von Betablockern im Vergleich zu Aspirin allein belegt werden.(122)

Darüber hinaus ist eine dauerhafte Gabe von Glukokortikoiden durch gute Behandlungsergebnisse Steroid-freier Immunsuppression nicht mehr zwingend erforderlich (9) und eine Gewichtszunahme als eine der wesentlichen Nebenwirkungen (109) kann zukünftig vermieden werden.

Entsprechend den eigenen Untersuchungsergebnissen, nach denen Dialysepatienten bis ein Jahr nach Nierentransplantation unter Therapie mit einem Betablocker im Mittel keine klinisch relevante Gewichtszunahme aufweisen, sollte wegen des nachgewiesenen kardioprotektiven Potentials dieser Substanzgruppe und belegter Nachteile von Calciumantagonisten, einer immer noch häufig verordneten Medikation, nicht auf Betarezeptorantagonisten bei der antihypertensiven Therapie verzichtet werden. Dieses steht im Einklang mit aktuell publizierten Übersichtsarbeiten (29), die Betablocker unter Berücksichtigung spezieller Aspekte (Hyperkaliämiegefahr unter nicht selektiven Substanzen, Gefahr der verlängerten Halbwertszeit von Atenolol wegen prädominanter renaler Exkretion) , als Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Dialysepatienten empfehlen. Internationale Practice Guidelines raten zu einer Blutdruckabsenkung in den gewünschten Zielbereich von < 130/80 mmHg mit irgendeiner einer der vier folgenden Substanzen: Calciumantagonisten, Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin 1-Rezeptorantagonist oder Betablocker (105). Betablocker scheinen insbesondere deswegen ideale antihypertensive Substanzen zu sein, weil die Aktivität des sympathischen Nervensystems bei niereninsuffizienten Patienten unangemessen gesteigert ist (54). Randomisierte, kontrollierte Studien sind notwendig, um die optimale antihypertensive Therapie für Patienten zu bestimmen, die eine Nierenersatztherapie benötigen.

6 Bibliographie

1. Aakhus S et al. TE Hyperlipidemia in renal transplant patients. J Int Med 239:407-415, 1996
2. Abbott KC et al. Body mass index and enrollment on the renal transplant waiting list in the United States. J Nephrol 2003 ;16 : 40-48
3. Acheson K et al. Influence beta-adrenergic blockade on glucose- induced thermogenesis in man. J Clin Invest. 1983;72:981-986
4. Agarwal R. Supervised atenolol therapy in the management of hemodialysis hypertension. Kidney Int. Apr;55(4):1528-35; 1999
5. Ahmed SB et al. Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans. Hypertension Dec 46 (6):1316-1320, 2005
6. Al R. Regulation of body weight. Physiol Rev 2000;79:451-480
7. American Heart Association call to action:obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee. Circulation 97:2099-2100, 1998
8. AMWF online Leitlinie der deutschen Diabetes Gesellschaft Nr 057/024. Adipositas und Diabetes mellitus, Entwicklungsstufe 3
9. Anil Kumar MS et al. Comparison of steroid avoidance in tacrolimus/mycophenolate mofetil and tacrolimus/sirolimus combination in kidney transplantation monitored by surveillance biopsy. Transplantation Sep 27;80(6):807-14, 2005
9. Astrup A et al. Epinephrin mediates facultative carbohydrate – induced thermogenesis in human skeletal muscle. Am J Physiolog 1989;257: E340-E345
10. Baroletti SA et al. Calcium channel blockers as the treatment of choice for renal transplant recipients : fact or fiction. Pharmacotherapy Jun;23(6):788-801, 2003

11. Baum CL. Weight gain and cardiovascular risk after organ transplantation. *JPEN* 25:114-119, 2001
12. Berger AK et al. Aspirin, beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* Jul 16;42(2):201-10, 2003
13. Blumke M, Keller E, Eble F, Nausner M, Kirste G. Obesity in kidney transplant patients as a risk factor. *Transplant Proc* 25:2618, 1993.
14. Bock HA. Steroid-resistant kidney transplant rejection: diagnosis and treatment. *J Am Soc Nephrol* Feb;12 Suppl 17:S48-52, 2001
15. Branten AJ et al. Renal and systemic effects of atenolol and teratolol in renal transplant recipients on cyclosporine A. *Nephrol Dial Transplant* 1998 Feb;13(2):423-6
16. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 3:162-169, 1992
17. Brown L, Murphy BG, Douglas AF et al. Influence of immunosuppressive therapy on lipoprotein(a) and other lipoproteins following renal transplantation. *Nephron* 75:277-282, 1997
18. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Lane K, Massry SG. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 20:246-253, 1981
19. Campistol JM, Sacks SH. Mechanisms of nephrotoxicity. *Transplantation* 69:SS 5-SS10, 2000
20. Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat J, Vanel T. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41:1286-1291, 1992
21. Chazet C. et al. Interdialysis blood pressure control by long, slow hemodialysis sessions. *Nephrol Dial Transplant* 10:831-837, 1995
22. Cheigh JS, Haschemeyer RH, Wang JC et al. Hypertension in kidney transplant recipients. Effects on long-term renal allograft survival. *Am J*

Hypertension 2:341-348, 1989

23. Cheigh JS, Milite C, Sullivan JF, Rubin AL, Stenzel KH. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 19:453-459, 1992

24. Cice G et al. Carvedilol increases two-year survival in patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo controlled trial.

25. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of obesity and overweight in adults-the Evidence report. *Obes Res* 6 (suppl 2): S51-S209, 1998

26. Clunk JM et al. Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*;38(2), 2001:349-353

27. Converse RL Jr, Jacobson TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Viktor RG: Sympathetic nerve activity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 327:1912-1928, 1992

28. Coomér RW, Schulman G, Breyer JA, Shyr. Ambulatory blood pressure monitoring in dialysis patients and estimation of mean interdialytic blood pressure. *Am J Kidney Dis* 29:678-684, 1997

29. D'Amico M, Locatelli F. Hypertension in dialysis patients: pathophysiology and treatment. *J Nephrol* Jul-Aug;15(4):438-45, 2002

30. Deutsche Hypertonie Gesellschaft AMMF online 2001 Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie Deutsche Hochdruckliga

31. Dobbels F et al. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* Jun;9(3):381-90, 2005

32. Druke TB, Abdulmassih Z, Lacour et al. Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int Suppl* 31: S24-28, 1991

33. Ducloux D et al. One-year post-transplant weight gain is a risk factor , graft loss *Am J Transplant* Dec;5(12): 2922-8, 2005

34. Engeli S et al. Role of adipose tissue for cardiovascular-renal regulation in health and disease. *Horm Metab Res* 2001; 32:485-499
35. Epstein M, Oster JR. Betablockers und renal function: a reappraisal. *Clin Hypertension* Mar;1(1):85-99, 1985
36. European best practice guidelines for renal transplantation: Section IV: Long-term management of the transplant recipient. Cardiovascular risks. Arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:25-26
37. First RM, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 4 (suppl 1): S30, 1994
38. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metabol Disord* 22:39-47, 1998
39. Fontan MP, Rodriguez-Carmona A, Falcon TG. Early immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 33:21, 1999
40. Frei U, Schindler R, Wieters D, Grouven U, Brunkhorst R, Koch KM. Pre-transplant hypertension-major risk factor for chronic progressive renal allograft dysfunction? *Nephrol Dial Nephrol* 10:1206-1211, 1995
41. Friedmann AN et al. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kid Dis* Vol 41, No2 (February);2003: 480-487
42. Friedmann S, Stopp K, Christ R, Weimer W, Padberg D, Ernst W. Conversion to tacrolimus in hyperlipidic patients. *Transplant Proc* 31 (suppl 7a):41S, 1999
43. Goldsmith DJ, Covic MC, et al. Blood pressure reduction after patients for secondary hyperparathyroidism: Further evidence implicating calcium homeostasis in blood pressure regulation. *Am J Kidney Dis* 1996;27:819
44. Gonyea JE, Anderson CF. Weight change and serum lipoproteins in recipients of renal allografts. *Mayo Clin Proc* 67:653-657, 1992

45. Guidi E; Mengehetti D, Milani S et al. Hypertension may be transplanted with the kidneys in humans.: A long-term historical perspective follow-up of recipients grafted with kidneys coming from families with or without hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1996;43:1131
46. Gulanikar AC, Mac Donald As, Sungurtekin U, Belitsky P. The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation* 53:323-328, 1992
47. Hall JE. Abnormal kidney function as a cause und consequence of obesity hypertension. *Clin Exp Pharmacology and Physiology*. 1998,25:58-64
48. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* Dec 23;351(26):2715-29, 2004
49. Halme L et al. Obesity and renal transplantation. *Transplant Proc* 27:3444-3445, 1995
50. Hampl H et al. Effects of optimized heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* May-June;25(3):211-20, 2005
51. Hohage H , Bruckner D, Arlt M et al. Influence of cyclosporin A and FK 506 on 24 h blood pressure monitoring in kidney transplant recipients. *Clin Nephrol* 1996 May;45(5):342-4
52. Hohage H, Welling U, Zeh M et al. Switching immunosuppression from cyclosporin to tacrolimus improves long-term kidney function:a 6-year study. *Transplant Proc* 2005 May, 37(4):1898-9
53. Hörl MP, Hörl WH: Hemodialysis- associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* Feb 39(2):227-44, 2002
54. Horl MP, Tepel M. Drug therapy for hypertension. *Minerva Med* Aug;96(4):277-85, 2005
55. In S et al. Evidence for a dual effect of acebutol, a beta blocker on the mouse humoral immune response. *Immunopath Immunotoxicol*. Aug;17(3):329-50, 1995

56. Johnson CP et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 56:822-827, 1993
57. Kalantar-Zadeh K et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis Sep*;46(3):489-500, 2005
58. Kalantar-Zadeh K et al. Reverse epidemiology: a spurious hypothesis or a hardcore reality? *Blood Purif* 23(1):57-63;2005
59. Kalbe T et al. EAU guidelines on renal transplantation. *Eur Urol Feb* ;47(2) :156-66, 2005
60. Kambham M et al. Obesity related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001(59):1498-1509
61. Kasiske B et al. Inadequate donor size in cadaver kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002 (13): 2152-2159
62. Kasiske BL, Anjum S, Shah R et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:1071-1081
63. Klag MJ et al. Blood pressure and end stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334(1)13-18
64. Koch G. et al. Effects of short term and long term treatment with cardioselective and non-selective blockade on carbohydrate and lipid metabolism and on plasma catecholamines at rest and during exercise. *Br J Clin Pharm* 1996;42: 291-300
65. Krause MW et al. Combination therapy improves survival after myocardial infarction in the elderly with chronic kidney disease. *Ren Fail* Nov;26(6):715-25, 2004
66. Kunz I et al Resting metabolic rate and substrate use in obesity hypertension. *Hypertension* 2000;36: 619-622
67. Kusaka M, Ziai F, Hancock WW, Tilney NL, Mackenzie HS. Systemic hypertension accelerates chronic rejection of renal allografts in the rat.

Transplant Proc 31:869, 1997

68. Levine JA et al. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 1999;283:212-214

69. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankenstijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 12:368, 2001

70. Lins RL, Elseviers M, Rogiers P, Van Hoeyweghen RJ, De Raedt H, Zachee P, Daelemans RA. Importance of volume factors in dialysis related hypertension. *Clin Nephrol* 48:29-33,1997

71. Lipworth BJ. Clinical pharmacology of β -3-adrenoceptors. *Br J Clin Pharm* 1996;42: 291-300

72. Mac Mohan SW. Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian men and women. The National Heart Foundation of Australia Risk Factor Prevalance study *J Hypertens* Feb; 2(1):85-91

73. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure patients and ESRD : Prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 21:146-156, 2001

74. Malec PH et al. Chronic beta-adenergetic antagonist treatment affects human T lymphocyte responsiveness in vitro. *Allergol Immunopathol* Mar-Apr;18(29):83-85,1990

75. Malyszoko J et al. Renal transplant recipients with coronary artery disease exhibit impairment in fibrinolysis and structural changes in carotid arteries. *Transpl Int* Feb;18(2):256-9, 2005

76. Mark AL. Obesity- induced Hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33:537-541

77. Meier-Krische HU et al. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk faktor for graft failure and patient death. *Transplantation* 7:70-74, 2002

78. National Center for Health Statistics, Health E-Stats, 2000 Prevalence of

- overweight and obesity among adults: United States, 1999, Hyatsville
79. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Int Med* 160:898-904, 2000
80. Opelz G, Schwarz V, Engelmann A, Back D, Wilk M, Keppel E. Long-term impact of HLA-matching on kidney graft survival in cyclosporin treated patients. *Transplant Proc* 23:373-375, 1991
81. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 53:217-222, 1998
82. Orofino L, Pascual J, Quereda C, Burgos J, Marcen R, Ortuno J. Influence of overweight on survival of kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 12:855, 1997
83. Ozkahya M, Toz H, Unsal A et al. Treatment of hypertension in dialysis patients with ultrafiltration: Role of cardiac dilatation and time factor *Am J Kidney Dis* 1999;34:218
84. Pallardo Mateu LM et al. Acute rejection and late transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* Jun;19 Suppl 3:iii38-42, 2004
85. Parfrey P, Foley R, Rigatto C. Risk issues in renal transplantation:cardiac aspects. *Transplant Proc* 31:291-293, 1999
86. Pfeiffer T, Albrecht KH, Wagner K, Herget S, Eigler FW. The effect obesity on outcome kidney transplantation. *Med Klin* 89:635-639, 1994
87. Pirsch JD, Armbrust MJ, Knechtle SJ, et al Obesity as a risk factor following renal transplantation. Pirsch JD, Armbrust MJ, Knechtle SJ, et al. *Transplantation* 59:631-633, 1995
88. Pischon T, Sharma AM. Obesity as a risk factor for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16:14-17,2001
89. Quasi Niere Bericht 2003/2004
90. Raine AE, Bedford L, Simpson AW et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int*

1993;43:700

91. Raiss-Jajali GA et al. Effect of body mass index at time transplantation and weight gain after transplantation on allograft function in kidney transplant recipients in Shiraz. *Transplant Proc* Sep;37(7):2998-3000, 2005
92. Remuzzi G, Perico N. Cyclosporin-induced renal dysfunction in experimental animals and humans. *Kidney Int* 48:S70-S74, 1995
93. Ronco C, Tetta C. Dialysis patients and cardiovascular problems: can technology solve the complex equation? *Expert Rev Med Devices* Nov;2(6):681-7, 2005
94. Salem MM. Hypertension in the hemodialysis population: A survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 26:461-468, 1995
95. Sander M, Lyson T, Thomas GD, Viktor RG. Sympathetic neural mechanisms of cyclosporin induced hypertension. *Am J Hypertension* 9: 121S, 1996
96. Sanders CE Jr, Curtis JJ. Role of hypertension in chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 48 (suppl 52):S43, 1995
97. Sharma AM et al. β -Adrenergic blockers and weight gain. A Systematic Analysis. *Hypertension* 2001; 37:250-254
98. Stevens J et al. The definition of weight maintenance. *Int J Obes (Lond)* 2005 Nov 22; [Epub ahead of print]
99. Szabo A, Patschan O, Kuttler B et al. Hypertension accelerates the pace of chronic graft dysfunction in the rat. *Transpl Int* 11; Suppl 1:10-4 1998
100. Takada M, Nadeau KC, Hancock WW et al. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. *Transplantation* 65:1533-1542, 1998
101. Tory K et al. Effect of propranolol on heart rate variability in patients with end-stage renal disease: a double-blind-controlled, placebo-controlled, randomized crossover pilot trial. *Clin Nephrol* May;61(5):316-23, 2004

102. Tutone VK et al. Hypertension, antihypertensive agents and outcomes following renal transplantation. Clin Transplant Apr;19(2):181-92, 2005
103. Unos Scientific Registry Data as of September 8,1998
104. Up To date . Obesity and weight reduction in hypertension Vol 13, No.3, 2005
105. Up to date Vol 13 No.2 K/DOQI Clinical Practice Guidelines on hypertension and hypertensive agents in CKD; Guideline 7 and 10, Pharmacological therapy: use of antihypertensive agents in CKD, kidney disease in the kidney transplant recipient.
106. USRDS 1999 Annual Data Report . Renal Transplantation: access and outcome 1999
107. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. Lancet 339:572-575, 1992
108. Van Baak MA. Beta-adrenoreceptor blockade and exercise: an update. Sports Med 1988;5:209-225
109. Veenstra DL et al. Incidence and cost of steroid side effects after renal transplantation. Transplantation Febr-Mar;31(1-2):301-2, 1999
110. Vlassopoulos DA et al. Long-term control of hypertension in dialysis patients by low-dose atenolol. Int J Artif Organs Apr;25(4):269-75, 2002
111. Walb D, Krumme B. Diagnostische Maßnahmen bei Nierenerkrankungen und Beurteilung der Nierenfunktion in: Kuhlmann, Walb Nephrologie, Pathophysiologie, Klinik, Nierenersatzverfahren; Kap1, S.16-21, 2003
112. Welle S et al. Stimulation of thermogenesis by carbohydrate overfeeding. J Clin Invest 1983;71:916-925
113. Wiesholzer M et al. Initial body mass indexes have contrary effects on change in body weight and mortality of patients on maintenance hemodialysis treatment. J Ren Nutr Jul;13(3): 174-85, 2003

114. Winegar DA, Salisbury JA, Sundseth SS, et al Effects of cyclosporin on cholesterol 27-hydroxylation and LDL receptor activity in HepG2 cells. *J Lipid res* 37:179-191, 1996
115. Wolf S, Risler T. Kardiale Komplikationen bei terminaler Niereninsuffizienz in Hörl H.W., Wanner C. *Dialyseverfahren in Praxis und Klinik Kap.29 ,S 382;2004*
116. Wong KS. Posttransplant Hypertension. *Transplantat Proc* 2000 Nov(7);32:1495-1496
117. Zagzornik J et al. Profile of antihypertensive drugs in hypertensive patients on renal replacement therapy (RRT). *Clin Nephrol* 48:337;1997
118. Zezina L et al. Carvedilol treatment of kidney graft recipients with chronic rejection *Clin Transplant Dec;13(6):484-90, 1999*

Mein besonderer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Hohage
für die Überlassung des Themas und die für die Betreuung der Arbeit

Lebenslauf
