

2. Material und Methoden

Am Nierentransplantiertendispensaire des Universitätsklinikums Charité wurde in der Zeit vom Januar 1996 bis März 1997 die Datenbank „Tbase“ erstellt. Die so erhobenen Daten aller 275 Patienten, die im ersten Quartal 1996 regelmäßig im Dispensaire in Betreuung waren, bilden die Grundlage dieser Arbeit. Es wurde eine Querschnittsuntersuchung mit prospektiven „follow up“ durchgeführt.

Die Beobachtungszeit begann mit dem Zeitpunkt der Nierentransplantation und endete am 31.3.2007 bzw. am Todestag des Transplantatempfängers. Der retrospektive Anteil der Untersuchung begann mit der Transplantation und endete für die meisten Patienten am 31.3.1996. Prospektiv wurde anschließend in einem zehnjährigen Beobachtungsintervall (1.4.1996 bis 31.3.2006) die Entwicklung der Blutdruckwerte, der Kreatininplasmaspiegel und der Kreatininclearance ausgewertet. Da bei einem Teil der Patienten die retrospektive Datenerhebung bis zum 31.3.1997 erfolgen musste, wurden hier, um auch ein zehnjährige prospektive Beobachtungsphase auswerten zu können, die Daten für den prospektiven Anteil dieser Untersuchung bis zum 31.3.2007 erfasst.

2.1. Erfassung der Patientendaten

Von jedem im Dispensaire der Nephrologischen Abteilung der Charité betreuten Patienten wurde eine Akte geführt, die Angaben zur Nierentransplantation, Dialyse und Abstoßungsreaktionen, einen standardisierten Anamnesebogen, Epikrisen, klinische Untersuchungsbefunde (EKG, 24-Stunden-Blutdruckmessung, Echokardiographie, Röntgen, Angiographie, Sonographie und Konsiliaruntersuchungsbefunde) enthält. Die Patienten waren in regelmäßigen Abständen in das Dispensaire zur Verlaufskontrolle bestellt, bei der immer der Blutdruck gemessen, das Gewicht ermittelt und eine Harn- und Blutprobe untersucht wurde. Art und Dosis der eingenommenen Medikamente (Immunsuppressiva, Antihypertensiva etc.) wurden ebenfalls bei jedem Untersuchungstermin dokumentiert. Diese Verlaufsdaten wurden regelmäßig in so genannten „Flow sheets“ festgehalten. Alle so erfassten relevanten Patientendaten der Patientenakte sowie der Flow sheets wurden standardisiert in eine Datenbank eingegeben. Diese Datenbank des Nierentransplantiertendispensaire der Charité Berlin wurde zunächst in Paradox 5.0 mit einer Delphi-Oberfläche an einem PC Pentium 120, Einzelplatzsystem, erstellt. Sie enthält Tabellen für Empfänger- und Spenderdaten,

Transplantationsdaten, Krankenhausaufenthalte, Diagnosen, Nierenbiopsiebefunde sowie Labor- und Therapiedaten, die an den einzelnen Untersuchungsterminen erhoben wurden. Später wurden die Daten in die Tbase-Datenbank überführt.

2.1.1. Persönliche Daten – Demographie

Folgende Daten wurden in diesem Komplex bei der Auswertung berücksichtigt:

Nierentransplantiertes Patient

- Geschlecht
- Geburtsdatum / Alter bei Nierentransplantation
- Körpergröße
- Körpergewicht / Gewichtsverhalten nach der Nierentransplantation
- Body mass index (BMI)

$$\text{Body mass index} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2} \quad [91]$$

Spender des Nierentransplantates

- Geschlecht
- Geburtsdatum / Alter bei Nierenspende

2.1.2. Nephrologische Anamnese

Erfasst wurden:

- Grunderkrankung (Diagnosedatum, Dauer der Nierenerkrankung)
- Dialyse (Art, Beginn, Zeitraum)
- Nierentransplantation
 - Datum
 - Matching
 - Ischämiezeit (gemischt, kalt, warm)
 - Anastomosenart
 - Sofortfunktion
- Rejektion

Mit steigender Übereinstimmung der Gewebemerkmale zwischen Spender und Empfänger sinkt die Wahrscheinlichkeit der Fremderkennung des Spenderorgans [80].

Notwendig ist der Ausschluss zytotoxischer Antikörper durch das so genannte Cross-Match, wobei Spenderlymphozyten mit Empfängerserum zusammengebracht wurden. Die Spenderniere ist zwischen Entnahme und erneutem Gefäßanschluss verschiedenen Formen der Ischämie ausgesetzt. Warme Ischämiezeit wurde als Zeitraum zwischen der Unterbrechung der Durchblutung und dem Beginn der effektiven Transplantatkühlung (Temperatur von 4° C) definiert. Die kalte Ischämiezeit war dann der nachfolgende Zeitraum bis zum Wiederanschluss [53], also der Zeitraum von der Kälteperfusion bis Wiedereröffnung der Durchblutung im Empfänger. Die Zeit von der Entnahme der Niere aus der kalten Konservierungslösung bis zur Freigabe der Anastomosen wurde als so genannte gemischte Ischämiezeit oder „handling time“ registriert [22].

Die Spenderniere wurde heterotop transplantiert, wobei die extraperitoneale Positionierung in die linke oder rechte Fossa iliaca bevorzugt und die Gefäßverbindung mit der A. und V. iliaca hergestellt wird. Die A. renalis wurde End-zu-Seit (mit oder ohne Patch) mit der A. iliaca externa, oder End-zu-End mit der A. iliaca interna anastomosiert [53].

Die Sofortfunktion des Transplantats war durch Dialysefreiheit in den ersten sieben Tagen mit fallendem Plasmakreatininspiegel definiert [13, 22].

Die Abstoßung, also Rejektion, von Nierentransplantaten ist abhängig von der geregelten Aktivierung von alloreaktiven T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen [14]. Akute Abstoßungskrisen wurden je nach Befund mit Kortikosteroiden, Anti-Lymphozyten- oder Anti-Thymozyten-Globulinen sowie monoklonalen Antikörpern (z.B. OKT3) behandelt [53].

2.1.3. Kardiovaskuläre Anamnese

2.1.3.1. Arterieller Blutdruck

Die im Rahmen der Nachsorge regelmäßigen Blutdruckmessungen im Transplantationsdispensaire wurden für diese Auswertung herangezogen.

Der Mittelwert der über ein Jahr im Dispensaire gemessenen Blutdruckwerte bildete die Grundlage für die Einteilung der Patienten in die Gruppe mit adäquat therapiertem Blutdruck und in die Gruppe mit nicht adäquat therapiertem Blutdruck.

Direkt an dieses Jahr schloss sich eine zehnjährige prospektive Beobachtungsphase an, in der jeweils der Mittelwert der Blutdruckwerte eines Beobachtungsjahres ausgewertet wurde.

2.1.3.2. Pulsdruck

Der Pulsdruck wurde aus der Differenz des mittleren systolischen und des mittleren diastolischen Blutdrucks berechnet. Die Blutdruckwerte, die zur Einteilung der Patienten in die Gruppe mit adäquat therapierten Blutdruck und in die Gruppe mit nicht adäquat therapierten Blutdruck verwendet wurden, wurden auch für die Berechnung des Pulsdrucks genutzt.

2.1.3.3. weitere kardiovaskuläre Erkrankungen

Die neben der arteriellen Hypertonie wichtigsten kardiovaskulären Erkrankungen wurden eingeteilt in:

- Arteriosklerose
- chronisch ischämische Herzkrankheit (CIHK)
- Myokardinfarkt
- Kardiomyopathie
- Herzinsuffizienz
- Nierenarterienstenose

2.1.3.4. kardiovaskuläre Risikoanamnese

Folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden erhoben:

- Hyperlipidämie
- Diabetes mellitus
- Nikotinabusus
- Alkoholabusus
- Adipositas
- Arterielle Hypertonie in der Familienanamnese

Als Hyperlipidämie gilt dabei eine Fettstoffwechselstörung mit einer erhöhten Serumlipoproteinkonzentration [82].

Diabetes mellitus ist eine durch relativen oder absoluten Insulinmangel verursachte Glukose-Stoffwechselstörung, die zu Nüchternblutzuckerspiegeln von über 6,7 mmol/l (120 mg/dl) führt [82].

Als Raucher wurde definiert, wer gelegentlich (d.h. mindestens einmal pro Woche) bzw. regelmäßig rauchte, unabhängig von der konsumierten Nikotinmenge.

Als Alkoholiker wurde der Patient erfasst, der entweder selber im Anamnesefragebogen eine Alkoholabhängigkeit angab, oder bei dem die behandelnden Ärzte auf Grund körperlicher oder psychosozialer Schäden eine Alkoholkrankheit diagnostiziert hatten.

Für Adipositas wurde ein Body mass index (BMI) größer 25 kg/m² zugrundegelegt.

2.1.4. Medikation

2.1.4.1. Immunsuppressiva

Es wurden bei allen Patienten der Untersuchung die immunsuppressiven Medikamente mit den entsprechenden Dosierungen am Stichtag dem 31.3.1996 erfasst. Dadurch war die statistische Auswertung möglich, welche Immunsuppressiva in welcher Kombination angewendet wurden und wie hoch die mittlere, minimale und maximale Dosierung der 4 verwendeten Substanzen war.

Methylprednisolon Medrate®, Metypred®, Metysolon®, Predni N®, Urbason®

Azathioprin Azathioprin®, Azafalk®, Azamed®, Azathiodura®, Imurek®

Cyclosporin Sandimmun®, Sandimmun Optoral®

Tacrolimus Prograf®

Die Bestimmung der Cyclosporinplasmaspiegel konnten nicht bei allen Patienten am Stichtag 31.3.1996 durchgeführt werden, sodass hierfür die Spiegel dieses Quartals (1.1.1996 – 31.3.1996) verwandt wurden.

2.1.4.2. Antihypertensiva

Analog zur Immunsuppressivatherapie wurden die am 31.3.1996 verschriebenen Antihypertensiva dokumentiert und somit festgestellt, welche Antihypertensivagruppen angewendet wurden und ob eine Mehrfachkombination zur Einstellung des arteriellen Hypertonus notwendig war.

2.1.5. Laborparameter

In der Tabelle 1 sind die ausgewerteten Laborwerte mit ihren Normwerten [53] aufgeführt:

Laborwert	Einheit		Normwert
Kreatinin	mg/dl	m.	0,5 – 1,1
		w.	0,5 – 0,9
Kreatininclearance	ml/min	m.	120 ± 25
		w.	95 ± 20

Tabelle 1 Laborparameter mit Normwerten

Zur Abschätzung der Kreatininclearance wurde die Formel von Cockcroft und Gault verwendet:

$$\text{Kreatininclearance (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Lebensalter}) \times \text{Körpergewicht} \times G}{72 \times \text{Serumkreatininkonzentration}}$$

Lebensalter in Jahren

Körpergewicht in kg

G: Geschlechtsfaktor (männlich G = 1, weiblich G = 0,85)

Serumkreatininkonzentration in mg/dl

[18]

Für den prospektiven Teil der Studie wurde der Mittelwert der Kreatininplasmaspiegel bzw. der Kreatininclearance jedes Beobachtungsjahres berechnet. Die Änderung der Kreatininclearance über die Zeit (Δt Kreatininclearance) bildet den Verlauf der Kreatininclearancewerte während des zehnjährigen Untersuchungszeitraumes (1.4.1996 – 31.3.2006) ab. Δt Kreatininclearance ist der Mittelwert der Differenzen der Kreatininclearancewerte des 10. und des 1. Beobachtungsjahres.

2.1.5.1. Laborwerte zu Studienbeginn (SB)

Der in dem Quartal des Stichtags (1.1.1996 – 31.3.1996) gemessene Kreatininserumwert wurde als Kreatininwert zu Studienbeginn (Kreatinin SB) herangezogen. Der daraus nach der Formel von Cockcroft und Gault berechnete Kreatininclearancewert zu Studienbeginn wurde als Kreatininclearance SB angegeben.

2.1.5.2. Laborwerte prospektiv der Patienten mit erhaltener Transplantatfunktion (eTf)

Die während des prospektiven Untersuchungszeitraumes erhobenen Laborwerte der Patienten mit erhaltener Transplantatfunktion (Kreatinin eTf, Kreatininclearance eTf und Δt Kreatininclearance eTf) berücksichtigen nur die Patienten, die bei erhaltener Transplantatfunktion weiter im Dispensaire untersucht wurden. Patienten, die während der Beobachtungsperiode verstarben, sind nur bis zum Todeszeitpunkt erfasst. Patienten mit Transplantatfunktionsverlust sind hier nur bis zum Transplantatversagen abgebildet. Dadurch verringert sich die Patientenzahl während des Beobachtungszeitraumes der prospektiven Untersuchung.

Dass sich bei der Kreatinin eTf, Kreatininclearance eTf und Δt Kreatininclearance eTf die wahrscheinlich schlechteren Laborergebnisse der durch Transplantatversagen aus der Studie fallenden Patienten nicht mit abbilden, muss bei der Beurteilung dieser Laborwerte beachtet werden.

2.1.5.3. Laborwerte prospektiv - inklusive der Patienten mit Transplantatversagen und Patiententod (TVT)

Setzt man bei den Patienten mit Transplantatversagen ab dem Zeitpunkt des Transplantatversagens die Kreatininclearance auf 0 ml/min fest und führt man bei den Patienten, die während der Untersuchung verstorben sind, den letzten gemessenen Laborwert der Kreatininclearance für die verbliebenen Beobachtungsjahre fort (last value carried forward), so ergibt sich ein prospektiver Verlauf der Laborwerte (Kreatininclearance TVT und Δt Kreatininclearance TVT) aller Patienten dieser Studie.

2.1.6. Transplantatüberleben

2.1.6.1. Transplantatüberleben limitiert durch Patiententod – Patientenüberleben

Beim Versterben von Transplantatempfängern wurde das Todesdatum erfasst. Die Zeit zwischen Transplantation und Todesdatum wird als Überlebenszeit nach

Transplantation angegeben. Die Zeit zwischen Geburts- und Todesdatum wurde als Todesalter definiert.

2.1.6.2. Transplantatüberleben limitiert durch Transplantatversagen - zensiert für Patiententod

Bei den Patienten, bei denen es zum Versagen der Transplantatfunktion kam, wurde der Zeitpunkt der Transplantatversagens erfasst. Die Transplantatüberlebenszeit zensiert für Patiententod ist die Zeitspanne zwischen Transplantation und Transplantatversagen.

2.1.6.3. Transplantatüberleben limitiert durch Patiententod und Transplantatversagen

Zusammengefasst wurden hier das durch Empfängertod und Transplantatversagen eingeschränkte Transplantatüberleben. Die Transplantatüberlebenszeit ist die Zeitspanne zwischen Transplantation und Transplantatversagen bzw. zwischen Transplantation und Patiententod.

2.1.7. 24-Stunden-Blutdruckmessung

Es wurden die Ergebnisse aller verfügbaren 24-Stunden-Blutdruckmessungen erfasst.

2.1.8. Echokardiographie

Statistisch wurden bei allen zur Verfügung stehenden echokardiographischen Untersuchungen folgende Parameter ausgewertet :

		Normwert [91]
LV ED DM	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser	< 56mm
LV ED IV	Linksventrikuläre enddiastolische Septumdicke	< 12mm
LV ED HW	Linksventrikuläre enddiastolische Hinterwanddicke	< 12mm
LV EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	> 45%
LVH DM	Linksatrialer Durchmesser	< 40mm

2.2. Gruppeneinteilung

Die JNC 7 (the seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report), definiert Hypertension als systolischen Blutdruck > 140 mmHg oder diastolischen Blutdruck > 90 mmHg [17].

Auch die Weltgesundheitsorganisation teilte den Blutdruck im Jahre 1978 nach systolischen (SBD) und diastolischen (DBD) Werten ein:

Normotonie	SBD < 140	und	DBD < 90 mmHg	
erhöhter Blutdruck	SBD $140 - 160$	oder	DBD $90 - 95$ mmHg	
Hypertonie	SBD ≥ 160	oder	DBD > 95 mmHg	[91].

Dementsprechend erfolgte in dieser Arbeit die Einteilung in:

- adäquat behandelte Patienten (abP)
 - Patienten, bei denen der Mittelwert der Blutdruckmessungen systolisch ≤ 140 mmHg oder diastolisch ≤ 90 mmHg mit oder ohne antihypertensive Therapie war
- nicht adäquat behandelte Patienten (nabP)
 - Patienten, bei denen der Mittelwert der Blutdruckmessungen systolisch > 140 mmHg oder diastolisch > 90 mmHg mit oder ohne antihypertensive Therapie war

Für die Gruppeneinteilung wurde der Mittelwert der vom 1.4.1995 bis zum 31.3.1996 im Dispensaire erfassten Blutdruckwerte herangezogen. Bei den 7 Patienten, die vom 1.4.1995 bis zum 31.3.1996 transplantiert wurden, wurde der Mittelwert der während des folgenden Jahres (1.4.1996 bis zum 31.3.1997) erfassten Blutdruckwerte für die Gruppeneinteilung verwandt. Es wurden nur Blutdruckwerte einbezogen, die minimal 3 Monate nach der Transplantation ermittelt wurden, um mögliche direkt nach der Transplantation auftretende Blutdruckschwankungen auszuschließen. Frisch transplantierte Patienten werden engmaschiger im Dispensaire überwacht und erhalten somit häufigere Blutdruckmessungen als während der Routineüberwachung. Da die ersten 3 Monate nach Transplantation bei der Ermittlung des Mittelwertes des Blutdrucks exkludiert sind, kann man ausschließen, dass dieser Mittelwert durch anfänglich häufigere Messergebnisse verfälscht ist.

2.3. Mathematisch-statistische Prüfverfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Statistikprogrammen SPSS/PC 10,0 (Statistical Package For The Social Sciences) und BMDP.

Bei normal verteilten Parametern wurde der Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Bei den Parametern, die keine Normalverteilung aufwiesen, wurde auch der Medianwert angeführt.

Mit dem Äquivalenztest wurde geprüft, ob die Mittelwerte beider Blutdruckmessmethoden (Blutdruckmessung im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung und im 24-Stunden-Tagesprofil) auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch äquivalent sind [95].

Das Auftreten bestimmter Patientenmerkmale wurde in den Blutdruckgruppen (adäquat und nicht adäquat behandelte Patienten) mit dem ANOVA-Test, dem t-Test, dem Chi-Quadrat-Test und dem nichtparametrischen Mann-Whitney-Test auf signifikante Unterschiedlichkeit geprüft. Hierbei wurde ein signifikanter Unterschied mit der etablierten Irrtumswahrscheinlichkeit von $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$) definiert.

Die Überprüfung des Einflusses verschiedener Gruppierungen (Alter, Geschlecht, Blutdruck, Pulsdruck, Transplantationsparameter) auf das Patientenüberleben, das Nierentransplantatversagen sowie die Nierentransplantatüberlebenszeit erfolgte ebenfalls mit dem ANOVA-Test, dem t-Test, dem Chi-Quadrat-Tests und dem Mann-Whitney-Test. Signifikanz besteht ebenfalls bei einem $p \leq 0,05$.

Mit der Kaplan-Meier-Methode wurde die Ermittlung des Nierentransplantatüberlebens vorgenommen. Aus den dadurch entstandenen Grafiken konnten spezielle Werte, wie die 1-,3-,5-,10-,20- und 25-Jahres-Überlebensraten und die Transplantathalbwertszeit, entnommen werden.