

## 4. Diskussion

Die arterielle Hypertonie ist eine sehr häufige Erkrankung bei nierentransplantierten Patienten. Sie wird als mögliche Ursache, aber auch als Symptom der Transplantatfunktionsverschlechterung diskutiert [12, 20, 32, 45, 60, 98]. In der vorliegenden Arbeit wird die besondere Beziehung zwischen Blutdruck und Nierentransplantatüberleben untersucht. Dazu werden verschiedene Faktoren (Geschlecht, Alter, Grunderkrankung, Dialyse, Transplantation, Rejektion, kardiovaskuläre Erkrankungen, allgemeine Risikofaktoren und Immunsuppression), die sowohl den Blutdruck als auch die Transplantatfunktion beeinflussen können, auf Möglichkeiten der Beeinflussung von Blutdruck und Transplantatüberleben validiert.

### 4.1. Methodendiskussion und Patientenverteilung

#### Methodendiskussion

In dieser Arbeit wird als Querschnittsanalyse das Kollektiv von 275 Patienten untersucht, das sich Anfang 1996 regelmäßig im Nierentransplantiertendispensaire des Universitätsklinikums Charité einer Nachbetreuung unterzog.

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 268 vor dem 1.4.1995 transplantierten Patienten am 31.3.1996. Bei den 7 zwischen dem 1.4.1995 und 20.3.1996 transplantierten Patienten dauerte der retrospektive Anteil bis zum 31.3.1997. Diese diffizile Untersuchungsanordnung war nötig, weil keine „Auswahl“ von Patienten getroffen werden sollte, da diese Querschnittsuntersuchung alle im ersten Quartal 1996 im Dispensaire betreuten Patienten einschließen sollte. Um also die 7 zwischen dem 1.4.1995 und 20.3.1996 transplantierten Patienten mit einbeziehen zu können, musste der Beginn ihrer Datenerhebung um ein Jahr verschoben werden, damit auch für diese Patienten ein einjähriges Intervall zur Blutdruckgruppeneinteilung sichergestellt war.

Weiterhin sollten eventuelle direkt nach der Transplantation auftretende Blutdruck- oder Kreatininschwankungen ausgeschlossen werden. Daher wurden nur Blutdruck- und Kreatininwerte einbezogen, die mindestens 3 Monate nach der Transplantation erhoben wurden. Da aber das einjährige Intervall zur Gruppeneinteilung für die 7 zwischen dem 1.4.1995 und 20.3.1996 transplantierten Patienten vom 1.4.1996 bis zum 31.3.1997 festgesetzt war, wäre für 2 Patienten, die nach dem 1.1.1996 transplantiert wurden, diese dreimonatige Sperrfrist nicht gegeben. Um für diese zwei Patienten nicht wiederum ein neues Gruppeneinteilungs- und Beobachtungsintervall definieren zu müssen, wurde das Gruppeneinteilungsintervall dieser beiden Patienten gekürzt. Es beginnt für sie 3 Monate nach der Transplantation und endet wie bei den 5 Anderen am 31.3.1997. Wir haben damit für diese 2 Patienten kein einjähriges Intervall zur Mittlung des Blutdrucks, sondern eine verkürzte Zeitspanne, die aber definitionsbedingt mindestens 9 Monate umfasst. Somit lag bei allen Patienten dieser Untersuchung mindestens eine Zeitspanne von 3 Monaten zwischen der Transplantation und dem Beginn des (bei 273 Patienten einjährigen) Untersuchungsintervalls zur Evaluation der Blutdruckpatientengruppen. Damit sollten aber nicht nur eventuelle Blutdruck- oder Kreatininschwankungen direkt nach der Nierentransplantation excludiert werden. Bei frisch transplantierten Patienten erfolgt eine engmaschigere Überwachung im Dispensaire und somit häufigere Blutdruck- und Kreatininwertmessungen als bei den Patienten in der Routineüberwachung. Da nun mindestens 3 Monate zwischen Transplantation und Beginn der Auswertung lagen, gab es hier bei der Ermittlung des Durchschnittswertes über ein Jahr keine Verfälschung des Wertes durch anfänglich häufigere Messungen.

Dem Jahr der Patientengruppeneinteilung schließt sich direkt ein zehnjähriges prospektives Beobachtungsintervall (1.4.1996 bis 31.3.2006) an. Prospektiv wurde die Entwicklung der Blutdruckwerte, der Kreatininplasmaspiegel und der Kreatininclearance ausgewertet. Da bei den 7 Patienten die retrospektive Datenerhebung bis zum 31.3.1997 erfolgen musste, wurden hier, um auch ein zehnjährige prospektive Beobachtungsphase auswerten zu können, die Daten vom 1.4.1997 bis zum 31.3.2007 erfasst.

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten dieser Untersuchung befanden sich nach Abschluss des einjährigen Intervalls zur Patientengruppeneinteilung, also bei den 286 vor dem 1.4.1995 transplantierten Patienten bis zum 31.3.1996 und bei den 7 nach dem 1.4.1995 transplantierten Patienten bis zum 31.3.1997, noch regelmäßig in

Dispensairebetreuung. Leider mussten wir bei 14 Patienten während des prospektiven Anteils dieser Untersuchung, dem zehnjährigem Beobachtungsintervall, einen Wechsel der Dispensairebetreuung verzeichnen, sodass hier 14 Patienten als „lost case“ aus der Untersuchung fielen.

## Patientenverteilung

Die in dieser Querschnittsuntersuchung ausgewerteten unselektierten Patienten sind mit Patientengruppen anderer Arbeiten bezüglich der Patientendemographie, der nephrologischen und kardiovaskulären Anamnese, der Medikation und der Kreatininwerte vergleichbar.

### 4.1.1. Demographie

Perez und Mitarbeiter untersuchten bei 680 Patienten die Rolle des Bluthochdrucks nach der Nierentransplantation. Wie in der hier vorliegenden Untersuchung, bei der der Anteil der männlichen Transplantierten 69,5% betrug, war auch bei Perez fast zwei Drittel (61%) der Patienten männlichen Geschlechts [79].

Das Alter bei Nierentransplantation, das hier bei durchschnittlich 37,7 (13-65) Jahren lag, lässt sich mit ähnlichen Studienpopulationen vergleichen. Bei der bereits zitierten Untersuchung von Perez betrug es 43,8 (6-73) Jahre [79]. Kim und Mitarbeiter, die an einer vergleichbar großen Patientengruppe von 319 Nierentransplantierten den Einfluss des Hypertonus auf das Transplantatüberleben untersuchten, hatten ein mittleres Patientenalter von 32,9 (7-62) Jahren [51].

Auch das Alter der Nierenspender, das hier bei 31,9 (5-74) Jahren lag, differiert nicht wesentlich zu der von Perez untersuchten Spenderpopulation mit 35,7 (6-71) Jahren [79].

Eine retrospektive Studie von Meier-Kriesche et al. an 51.927 Nierentransplantierten zeigt, dass sowohl ein deutlich erhöhter (über 36 kg/m<sup>2</sup>) als auch ein deutlich erniedrigter (unter 18 kg/m<sup>2</sup>) BMI mit einem verkürzten Allograft-Überleben einhergeht. Patienten mit einem BMI zwischen 20 und 24 kg/m<sup>2</sup> wiesen ein geringeres relatives Risiko für ein Transplantatverlust auf [66]. Zwischen den Befunden von Meier-Kriesche et al. und unseren Daten bestand kein Unterschied im BMI der Studiengruppen (25 ± 5,04 kg/m<sup>2</sup> vs. 24,5 ± 3,5 kg/m<sup>2</sup>).

#### 4.1.2. Nephrologische Anamnese

Etwa bei der Hälfte unserer Patienten war die Glomerulonephritis die zum Nierenversagen führende Grunderkrankung. Neumayer und Mitarbeiter, die 785 nierentransplantierte Patienten in Mittelfranken untersuchten, hatten mit 43,6% einen ähnlich hohen Anteil an Patienten, bei denen die Glomerulonephritis zur Nierentransplantation führte. Auch die relativen Anteile von Patienten mit polyzystischen Nierendegeneration dieser Studie (8,7%) und der Untersuchung von Neumayer (7,9%) sind nahezu identisch. Andererseits bildete die interstitielle Nephritis, welche die analgetische Nephropathie mit einschloss, bei Neumayer einen Anteil von 22,8%; in unserer Untersuchung wiesen nur 4% der Patienten diese Grunderkrankung auf [70].

Durchschnittlich  $9,6 \pm 8,5$  Jahre nach der Diagnose der Nierenerkrankung wurden die Patienten dialysepflichtig. Sie warteten dann im Mittel  $2 \pm 1,7$  Jahre auf ihre erste Nierentransplantation. Jacobi und Mitarbeiter, die in einer prospektiven Analyse über die Nierenfunktion nach Nierentransplantation die Bedeutung der 24-Stunden-Blutdruckmessung herausarbeiten konnten, gaben mit  $67 \pm 54$  Monaten ( $5,6 \pm 4,5$  Jahre) eine fast dreifach höhere Dialysedauer ihrer Nürnberger Patienten an [44]. Diese Unterschiede lassen sich möglicherweise darauf zurückführen, dass in unserer Untersuchung ein großer Teil von Transplantationen ausgewertet wurden, die während der DDR-Gesetzgebung durchgeführt wurden. Da keine Einwilligung der Angehörigen zur Kadavernierenexplantation eingeholt werden musste, standen weit aus mehr Nierentransplantate zur Verfügung, was zu kürzeren Dialysedauern führte [96].

Die Arbeitsgruppe um Puyoo untersuchte 201 Nierentransplantationen des Toulouser Universitätsklinikums retrospektiv und gab eine mittlere kalte Ischämiezeit von 25 Stunden an, womit sich unsere Ergebnisse von 21,7 Stunden vergleichen lassen [83].

In unserer Untersuchung wurde mit 49,8% am häufigsten eine End-zu-End-Anastomose mit der Arteria iliaca interna durchgeführt. Bei 27,3 % wurde ein End-zu-Seit-Anschluss an die Arteria iliaca externa gewählt. Bei 9,1% mussten multiple Anastomosen durchgeführt werden. Benedetti und Mitarbeiter untersuchte 998 Nierentransplantationen, wobei bei 835 eine Nierenarterie (703 End-zu-Seit und 132 End-zu-End) und bei 163 mehrere Nierenarterien anastomosiert werden mußten [10].

Eine Sofortfunktion bei 53,1 % unserer Patienten ist mit den Ergebnissen von Perez und Mitarbeitern (53,5%) vergleichbar [79].

Die Angaben über die Rejektionsinzidenz variieren stark, da einerseits die Diagnose der chronischen Rejektion nicht standardisiert ist und andererseits auch Untersuchungen mit kürzeren Follow up und damit geringeren Rejektionshäufigkeiten veröffentlicht werden [30, 46]. Man findet Angaben von 11% [46] bis 64 % [30]. In unserer Untersuchung mussten 163 Patienten (59,3%) wegen einer Rejektion behandelt werden.

#### 4.1.3. Kardiovaskuläre Anamnese

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie ist bei nierentransplantierten Patienten wegen der vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz, der möglichen genetischen Disposition des Nierenspenders, der chronischen Transplantatdysfunktion und der Immunsuppressivamedikation mit 70-85% deutlich höher als bei der Durchschnittspopulation mit 20–25% [78, 91]. Schwenger postuliert in seiner Übersichtsarbeit sogar eine Prävalenz der Hypertonie bei Nierentransplantierten von 90% [89]. Eine arterielle Hypertonie wurde in dem hier untersuchten Transplantiertenkollektiv bei 247 Patienten (89,9%) diagnostiziert, sodass wir auch hier eine mit anderen Studiengruppen vergleichbare Prävalenz der arteriellen Hypertonie aufweisen.

Obwohl es über die zehn Beobachtungsjahre nicht gelang, die durchschnittlichen Blutdruckwerte der Patienten mit nicht adäquat therapiertem Blutdruck unter den Grenzwert von 140/90 einzustellen, hatte aber die Patientengruppe mit nicht adäquat therapiertem Blutdruck mit einem durchschnittlichem Blutdruck von 144/92 mmHg zu Beginn der Studie und 147/88 mmHg am Ende der Untersuchungsperiode insgesamt betrachtet Blutdruckwerte, die nur gering über dem Grenzwert zur arteriellen Hypertonie lagen.

Der Einfluss des Pulsdrucks auf das Nierentransplantatüberleben und die Beziehung des Pulsdrucks zur antihypertensiven Medikation wurden in einer aktuellen, noch unveröffentlichten Arbeit an 10.692 nierentransplantierten Patienten untersucht [9]. Der mittlere Pulsdruck der Nierentransplantierten dieser gemischt retro- und prospektiven Studie von  $54,4 \pm 14,9$  mmHg unterschied sich nicht wesentlich von dem Pulsdruck in der hier vorliegenden Arbeit ( $50,2 \pm 8,7$  mmHg). Der Pulsdruck kann als ein Parameter

der arteriellen Gefäßsteifigkeit interpretiert werden, diese nimmt z.B. durch Bluthochdruck, aber auch im Alter oder bei Diabetes mellitus (bei Typ I mehr als bei Typ II) sowie im Verlauf von Nierenerkrankungen zu [11].

Die Arbeitsgruppe um Kasiske verglich das Risiko für ischämische Herzerkrankungen (CIHK) seiner 1.124 Transplantatempfänger mit dem relativen CIHK-Risiko der Patienten der Framingham-Studie. Insbesondere beim Vorliegen eines Diabetes mellitus war das Risiko bei den Transplantierten deutlich höher, wobei sich für die Faktoren Lebensalter und Rauchen kein Unterschied ergaben [49]. Die hohe Prävalenz der koronaren Herzkrankheit und des Myokardinfarkts der hier untersuchten Nierentransplantierten unterstreicht wiederum die Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen bei der Betreuung transplantierter Patienten.

First und Mitarbeiter hatten in ihrer Untersuchung an 356 Nierentransplantierten eine Inzidenz der Hyperlipidämie von 43%, was mit unseren Werten von 53,5% ungefähr vergleichbar ist [29].

Hjelmesaeth und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass Diabetes mellitus mit einem dreifach erhöhten Risiko zu einem Herzinfarkt führt, und hatten in ihrer Patientengruppe von 201 Nierentransplantierten eine Prävalenz an Diabetes mellitus von 31,3% [41]. In unserer Arbeit konnten bei 18,9% ein Diabetes mellitus nachgewiesen werden.

Anamnestisch waren 51 Raucher (18,5%) identifiziert worden. Jacobi und Mitarbeiter haben mit 19,5% und Frank und Mitarbeiter mit 19,6% Rauchern in ihren Untersuchungsgruppen einen vergleichbaren Raucheranteil [31, 44].

Adipositas wurde bei 38,2% unserer Patienten diagnostiziert. Srivastava stellte in einem Übersichtsartikel den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Nierenfunktion dar. Dabei waren 60% der in der UNOS- Datenbank erfassten Erwachsenen zum Zeitpunkt der Nierentransplantation übergewichtig [90].

Bei 14,2% unserer Patienten wurde in der Familienanamnese eine arterielle Hypertonie dokumentiert. Guidi und Mitarbeiter untersuchten 85 Nierentransplantierte in einer prospektiv, randomisierten doppelt verblindeten Studie. Bei den Transplantatempfängern ohne arterielle Hypertonie in ihrer Familienanamnese, deren Nierentransplantatspender aus einer Familie mit arterieller Hypertonie kam, war nach der Nierentransplantation ein signifikant höher Blutdruck messbar, als bei den Transplantierten, deren Spende aus einer normotensiven Familie kam. Bei den Transplantatempfängern mit Bluthochdruck in der Familienanamnese beeinflusste der Ursprung des Transplantats nicht den Blutdruck nach der Transplantation [38].

#### 4.1.4. Medikation

In unserer Untersuchungsgruppe betrug die tägliche Immunsuppressivadosierung bei Methylprednisolon 5 mg, bei Azathioprin 69,6 mg und bei Cyclosporin 265,3 mg (3,7 mg/kgKG/d bei einem Durchschnittsgewicht von 72,5 kg).

Braun und Protiva, die 105 Nierentransplantierte untersuchten, die ein Transplantatüberleben von mehr als 20 Jahren aufwiesen, hatten vergleichbare Immunsuppressivatagesdosierungen (Prednisolon 9,8 mg; Azathioprin 57,8 mg) [14]. Opelz analysierte mehr als 10.000 Nierentransplantationen der CTS-Datenbank, um den Einfluss der Cyclosporindosierung auf die Nephrotoxizität und den Blutdruck zu untersuchen. Er empfahl Dosierungen zwischen drei und sechs mg/kgKG/d, da Dosierungen unter 3 und über 6 mg/kgKG/d mit einer erhöhten Nephrotoxizität verbunden waren, die zur Zunahme der Transplantatverluste führte. Bei seinen Patienten, die Cyclosporin und Antihypertensiva erhielten, gingen erhöhte Cyclosporindosierungen nicht mit erhöhten Blutdruckwerten einher [74].

Nur 38 Patienten (13,8%) unserer Studie erhielten keine antihypertensive Therapie. Bei 202 Patienten (73,5%) war eine Kombinationstherapie zur Blutdruckeinstellung notwendig. Als Antihypertensiva wurden bei 73,5% Calciumkanalblocker (68% Dihydropyridine), bei 51% Betarezeptorenblocker, bei 38% alpha1-Rezeptorenblocker, bei 22% ACE-Hemmer, bei 8% alpha2-Rezeptorenagonisten und bei 6% Vasodilatoren eingesetzt. Diuretika, ob nun isoliert als Diuretikum oder in Kombination als Antihypertensivum, wurden insgesamt bei 57,5% (54% Schleifendiuretika) unserer nierentransplantierten Patienten verschrieben.

Bei der Untersuchung von Jacobi und Mitarbeitern waren 10,9% der Nierentransplantierten ohne antihypertensive Therapie. Bei 74% wurden Diuretika, bei 69,5% Calciumkanalblocker, bei 63% Betarezeptorenblocker, bei 24% alpha1-Rezeptorenblocker und bei 19,5% Sympatikolytika eingesetzt [44]. Die antihypertensive Medikation beider deutschen Untersuchungen ist vergleichbar, wenn auch in der Mittelfränkischen Untersuchung Betablocker (63% vs 51%) bevorzugt wurden und in der hier vorgestellten Berliner Arbeit mit 38% mehr alpha1-Rezeptorenblocker verschrieben wurden als in Mittelfranken (24%).

#### 4.1.5. Laborwerte

In einer Untersuchung von Bahous über die Gefäßsteifigkeit nach Nierentransplantation waren die durchschnittlichen Kreatininwerte ( $1,75 \pm 1,4$  mg/dl) und die durchschnittlichen Kreatininclearancewerte ( $64,3 \pm 26,2$  ml/min) der 101 untersuchten Nierentransplantierten mit unseren Laborwerten zu Studienbeginn (Kreatininwert  $1,61 \pm 0,87$  mg/dl und Kreatininclearancewert  $61,5 \pm 24$  ml/min) vergleichbar [4].

#### 4.1.6. Transplantatüberleben

Frei wies bereits 1995 auf die Notwendigkeit zur Verbesserung des Langzeittransplantatüberlebens hin, wobei in 35% der Empfängertod die Ursache des Transplantatverlustes bildete [33]. Haupttodesursache waren dabei mit 50% kardiovaskuläre Gründe, was die Bedeutung der entsprechenden Empfängerbetreuung unterstreicht. In seinem Übersichtsartikel über den „Stand der Nierentransplantation“ gab er ein Ein-Jahres-Patientenüberleben von mehr als 95% an. In der hier vorliegenden Arbeit, die Patienten untersuchte, deren Transplantation bereits durchschnittlich 7,4 Jahre (Median 6,2 Jahre) zurücklag, wurde durch diese Selektion ein Ein-Jahres-Patientenüberleben von 99,6% erreicht. Während der zehnjährigen Verlaufsbeobachtung starben 60 Patienten (21,8%), d.h. durchschnittlich 2,2% pro Jahr, im Durchschnitt 13,8 Jahre nach der Nierentransplantation in einem mittleren Lebensalter von 55 Jahren.

Bei 73 Patienten (26,5%) trat im Untersuchungszeitraum ein Nierentransplantatversagen zensiert für den Patiententod auf, d.h. durchschnittlich bei 2,6% der Patienten pro Jahr. Die Transplantathalbwertszeit betrug 20,6 Jahre. Die für den Patiententod zensierte Transplantathalbwertszeit war 23,8 Jahre. Dagegen gab Hariharan und Mitarbeiter für die 11.730 in den USA im Jahr 1995 durchgeführten Kadavernierentransplantation eine Transplantathalbwertszeit von 13,8 Jahren und eine für den Patiententod zensierte Transplantathalbwertszeit von 19,5 Jahren an [39]. Diese Unterschiede lassen sich vor allem damit erklären, dass in der vorliegenden Arbeit eine „selektionierte“ Patientengruppe untersucht wurde, nämlich alle Patienten, die im ersten Quartal 1996 im Dispensaire betreut wurden. Da die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Transplantation und diesem Stichtag 7,4 Jahre betrug, sind hier die in Berlin



transplantierten Patienten nicht miterfasst, die an diesem Stichtag wegen Tod oder Transplantatversagen bereits nicht mehr in Dispenairebehandlung waren. Da diese „nicht erfassten Patienten“ in dieser Arbeit aber nicht berücksichtigt werden konnten, also nur die „selektionierten“ Patienten untersucht wurden, die ein funktionsfähiges Transplantat am Stichtag dieser Untersuchung hatten, muß die so hier errechnete Transplantatthalbwertszeit länger sein als bei Untersuchungen einer unselektierten Transplantationsgruppe.

Während unserer zehnjährigen Beobachtungsphase war bei 118 der 275 Nierentransplantierten (42,9%) ein Transplantatverlust durch Transplantatversagen bzw. Empfängertod zu verzeichnen. Die jährliche Verlustrate an funktionsfähigen Nieren betrug somit 4,3%.

#### 4.2. Einfluss verschiedener Faktoren auf den arteriellen Blutdruck

##### 4.2.1. Demographie und arterieller Blutdruck

In dieser Untersuchung waren die nicht adäquat eingestellten Patienten mit einem durchschnittlichen Alter bei der Transplantation von 40,6 Jahren signifikant älter als die Patienten mit adäquat eingestelltem Blutdruck, deren Alter bei der Transplantation nur 33,9 Jahre betrug. Eine ähnliche Tendenz zeigte sich in der Arbeit von Carvalho und Soares an 74 Nierentransplantierten, wobei sich allerdings die Patienten mit nicht adäquat eingestelltem Blutdruck mit 32,7 Jahren nicht signifikant von den Patienten mit adäquat eingestelltem Blutdruck (28,3 Jahren) unterschieden [16]. Opelz und Mitarbeiter, die 24.400 Transplantationen des Europäischen Transplantationsregisters auswerteten, teilten die Transplantierten nach ihren Blutdruckwerten ein Jahr nach Transplantation in 15.500 Patienten mit systolischen Blutdruckwerten kleiner 140 mmHg und 8.900 Patienten mit systolischen Blutdruckwerten größer 140 mmHg ein. Die normotensiven Patienten waren mit einem Alter von 42,9 Jahren signifikant jünger als die hypertensiven Patienten mit einem Alter von 47,6 Jahren [75].

Nicht nur beim Alter, sondern auch in der Geschlechtsverteilung sind die Ergebnisse von Opelz mit den Ergebnissen unserer Untersuchung vergleichbar. In seiner Veröffentlichung war der Anteil männlicher Patienten bei den Hypertonikern signifikant höher als bei den normotensiven Patienten [75]. Diesen Zusammenhang konnten wir in

dieser Untersuchung an 275 Transplantierten ebenfalls darstellen, denn hier waren signifikant mehr männliche Patienten der Gruppe mit nicht adäquat eingestelltem Blutdruck zuzuordnen ( $p=0,036$ ). Auf diese unterschiedliche Geschlechtsverteilung lassen sich vermutlich die signifikanten Unterschiede der Körpergröße, des Gewichts und des Bodymassindex zwischen den beiden Patientengruppen zurückführen. Carvalho und Soares verglichen 24 Normotoniker und 50 Hypertoniker nach erfolgreicher Nierentransplantation. In ihrer Untersuchung waren mit 62% Männern in der Hypertoniegruppe und 58% Männern in der Normotoniegruppe zwar auch mehr männliche Patienten den Hypertonikern zuzuordnen, jedoch war dort dieser Unterschied nicht signifikant [16].

Guidi und Mitarbeiter schlussfolgerten aus ihren Daten, dass sich die Hypertension mit der Nierentransplantation übertragen lässt. Bei den Transplantatempfängern, deren Nierentransplantatspender aus einer Familie mit arterieller Hypertonie kam, war nach der Nierentransplantation ein signifikant höherer Blutdruck messbar als bei den Transplantierten, deren Spende aus einer normotensiven Familie kam [38]. In unserer Untersuchung war die Familienanamnese der Spender zur arteriellen Hypertonie nur unzureichend dokumentiert. Hinsichtlich der von uns erfassten Empfängereigenanamnese war kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen festzustellen.

Hinsichtlich des Spenderalters sahen wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Transplantierten mit adäquat therapiertem Blutdruck und nicht adäquat therapiertem Blutdruck. Opelz konnte hingegen in seiner schon oben zitierten Untersuchung von 24.400 Transplantationen des Europäischen Transplantationsregisters darlegen, dass die hypertonen Patienten signifikant ältere Nierenspender aufwiesen als die normotensiven Patienten [75].

#### 4.2.2. Nephrologische Anamnese und arterieller Blutdruck

In der bereits oben aufgeführten Studie von Perez et al., für die 680 Nierentransplantierte untersucht wurden, um die Ursachen für Posttransplantationshypertonie herauszuarbeiten, führte eine multivariate Risikountersuchung zu dem Ergebnis, dass die Grunderkrankung einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie drei Monate nach Transplantation bildet [79]. Patienten, deren eigene Nieren durch eine hypertensive

Nephrosklerose geschädigt waren, hatten nach Kew und Mitarbeiter mit höherer Wahrscheinlichkeit nach einer Nierentransplantation wiederum eine arterielle Hypertonie entwickelt [50]. In der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass sich zwei Drittel der Glomerulonephritispatienten in der Patientengruppe mit nicht adäquat eingestelltem Blutdruck wiederfinden.

Zwischen den Blutdruckgruppen bestanden bezüglich der Zeit bis zur Dialysepflichtigkeit ( $p=0,937$ ), der Dialysedauer ( $p=0,825$ ), der Zeit bis zur Transplantation ( $p=0,944$ ) und der Dialyseart ( $p=0,303$ ) keine signifikanten Unterschiede. Barenbrock und Mitarbeiter untersuchten 24 normotensive und 24 mit Antihypertensiva behandelte nierentransplantierte Patienten und konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Dialysezeit zwischen beiden Gruppen darstellen [5]. Frank und Mitarbeiter untersuchten 46 nierentransplantierte Patienten mit dem besonderem Schwerpunkt in den postinterventionellen Veränderungen der echokardiographisch erhobenen linksventrikulären Parameter. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Dialysedauer und den linksventrikulären Funktionsparametern [31].

In dieser Arbeit bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied in der warmen, kalten und gemischten Ischämiezeit. Perez und Mitarbeiter fanden bei Untersuchungen von 680 Patienten nach Nierentransplantation heraus, dass die kalte Ischämiezeit ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung der arteriellen Hypertonie ein Jahr nach Transplantation war [79].

Bei der Verteilung des Matchings konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit adäquat und nicht adäquat eingestelltem Blutdruck gefunden werden ( $p=0,734$ ). Carvalho und Soares, die 74 Patienten nach einer Nierentransplantation untersuchten und nach ihrem Auftreten von Bluthochdruck nach der Transplantation in 2 Gruppen unterteilten (24 Normotoniker und 50 Hypertoniker), konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Spender-Empfänger-Matching aufzeigen. In ihrer Untersuchung fand sich kein signifikanter Unterschied in der Rejektionshäufigkeit und der Todeshäufigkeit zwischen den beiden Patientengruppen [16].

Aber die Art und Weise der Transplantation hat nach Perez und Mitarbeiter einen Einfluss auf den Blutdruck. Wenn die rechte Niere eines Spenders transplantiert wird, ist dieses ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie nach Nierentransplantation. Perez und Mitarbeiter vermuteten, dass die physiologisch

höhere Länge der rechten Nierenarterien mit einem erhöhten Risiko für Abknickung und Stenose assoziiert ist [79]. In dieser Arbeit konnte wegen der nicht ausreichenden Datenlage dieser Zusammenhang nicht überprüft werden. Bei der Analyse der Anastomosentechnik End-zu-Seit (mit oder ohne Patch) mit der A. iliaca externa oder End-zu-End mit der A. iliaca interna zeigte sich hier aber kein signifikanter Einfluss auf den Blutdruck ( $p=0,355$ ). Benedetti und Mitarbeiter untersuchte 998 Nierentransplantationen, wobei bei 835 eine Nierenarterie und bei 163 mehrere Nierenarterien anastomosiert werden mussten. Auch in seiner Untersuchung wirkte sich die Anastomosenart nicht auf den Blutdruck aus [10].

Bei der Verteilung der Sofortfunktion konnten statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit adäquat und nicht adäquat eingestelltem Blutdruck gefunden werden ( $p=0,367$ ). Die Arbeitsgruppe um Di Paolo, die den Zusammenhang zwischen durch langjährige Hypertonie des Transplantatpenders vorgeschädigtem Nierentransplantat und verzögerter Funktion dieses Transplantates untersuchten, sahen in der Spenderhypertension einen starken unabhängigen Einflussfaktor sowohl auf die verzögerte Transplantatfunktion, als auch auf die verminderte Nierenfunktion ein Jahr nach Transplantation [23].

Eine Arbeit von Dragun und Mitarbeitern lässt vermuten, dass es einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen der akuten vaskulären steroidrefraktären Rejektion und der durch Antikörper, die den Angiotensin-II-Typ 1 Rezeptor (AT-1) aktivieren, verursachten arteriellen Hypertonie gibt. Bei 9 nierentransplantierten Patienten, bei denen eine biopsiegesicherte akute Rejektion bestand und die klinisch mit einer malignen Hypertonie imponierten, wurden diese AT 1-Rezeptor aktivierenden Antikörper (AT-1-AA) nachgewiesen. Bei einer nierentransplantierten Kontrollgruppe mit einer steroidsensiblen Rejektion konnten diese Antikörper nicht nachgewiesen werden [24]. In einer weiterführenden Arbeit konnte durch dieselbe Autorengruppe dieser Zusammenhang in der Auswertung von 33 Nierentransplantatempfängern mit refraktärer vaskulärer Rejektion bestätigt werden. 13 von ihnen wiesen donorspezifische Anti-HLA-Antikörper auf, die anderen nicht. Bei 16 der Patienten ohne donorspezifische Antikörper trat eine maligne Hypertonie auf, davon bei 4 mit Krampfanfällen. Die übrigen 17 Patienten hatten keine maligne Hypertonie. Nur bei allen 16 Patienten mit maligner Hypertonie ohne Nachweis von Anti-HLA-Antikörpern konnten aktivierende Antikörper gegen den AT-1-Rezeptor nachgewiesen werden. Diese Antikörper gehörten der Subklasse IgG1 und IgG3 an, die

an zwei verschiedene Epitope der zweiten extrazellulären Schleife des AT-1-Rezeptors binden. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Daten, dass ein Nicht-HLA, AT-1-Rezeptor-vermittelter Mechanismus zur refraktären vaskulären Rejektion beitragen kann. Durch Entfernung dieser AT-1-Rezeptor-Antikörper oder durch deren pharmakologische Blockade könnten die betroffenen Patienten potentiell profitieren [25]. In der hier vorliegenden Arbeit wurde kein Zusammenhang zwischen Rejektion und arterieller Hypertonie gefunden, wobei hier auch aufgrund des Studiendesigns keine weitere Differenzierung zwischen steroidrefraktärer und steroidsensibler Rejektion erfolgte. Cosio und Mitarbeiter wiesen nach, dass arterieller Hypertonus nach Transplantation mit einem erhöhten Risiko für eine akute Rejektion vergesellschaftet ist. Weiterhin konnten sie nachweisen, dass dieses Risiko durch eine konsequente Blutdruckeinstellung wieder gesenkt werden kann [20]. Wir konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen, da sich die Rejektionshäufigkeit in den beiden Blutdruckgruppen nicht signifikant ( $p = 0,630$ ) unterschied.

#### 4.2.3. Kardiovaskuläre Anamnese und arterieller Blutdruck

In der unserem Studiendesign vergleichbaren Untersuchung von Budde und Mitarbeitern an 409 im Nürnberger Nierentransplantiertendispensaire behandelten Patienten konnte im Vergleich der Normotoniker mit den Hypertonikern sowohl die positive Familienanamnese „Hypertonie“ als auch der regelmäßige Alkoholkonsum als Einflussfaktor auf die Erhöhung des Blutdrucks nach Transplantation herausgearbeitet werden [15]. In der hier vorliegenden Arbeit sah man zwar einen ebensolchen Trend, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Sowohl in Nürnberg als auch in Berlin wirkten sich Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus nicht negativ auf den Blutdruck aus [15]. Sowohl im Nürnberger Nierentransplantiertendispensaire als auch in dieser Berliner Population zeigte sich die starke Assoziation von Übergewicht und arteriellem Hypertonus [15].

#### 4.2.4. Medikation und arterieller Blutdruck

In dieser Untersuchung wurden 245 Patienten mit Methylprednisolon, 250 Patienten mit Azathioprin und 200 Patienten mit Cyclosporin behandelt. Nur 10 Patienten erhielten Tacrolimus zur Immunsuppression. Um den Einfluss auf den Blutdruck zu überprüfen,

verglichen wir bei den Patienten mit adäquat und nicht adäquat eingestelltem Blutdruck die mittlere Dosierung der Immunsuppressiva, wobei sich diese bei allen vier eingesetzten Medikamenten nicht signifikant unterschieden.

Rein nominell unterscheiden sich die Cyclosporindosierungen beider Gruppen. So erhielten die Patienten mit adäquat therapiertem Blutdruck im Durchschnitt nur 252 mg und die mit nicht adäquat therapiertem Blutdruck im Durchschnitt 275 mg Cyclosporin, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ( $p=0,071$ ). Wenn man nun dagegen die Cyclosporinplasmawerte analysiert, fällt auf, dass der im Plasma gemessene Cyclosporinmittelwert zwischen beiden Gruppen zwar nicht differiert, aber die maximale Cyclosporinkonzentration im Plasma in der Gruppe mit adäquat therapiertem Blutdruck signifikant höher ist ( $p=0,041$ ).

In der zitierten Veröffentlichung von Budde und Mitarbeitern gab es keinen Blutdruckunterschied zwischen mit und ohne Cyclosporin (CyA) immunsupprimierten Patienten. Budde und Mitarbeiter sahen keinen Einfluss der CyA-Dosis auf den Blutdruck [15]. Auch Perez et al., die an 680 Nierentransplantierten die Ursachen der Posttransplantationshypertonie evaluierten, sahen keinen Zusammenhang zwischen der Immunsuppressionstherapie und der arteriellen Hypertonie [79].

Baumgart und Mitarbeiter, die 24-Stunden-Blutdruckprofile von Nierenkranken, Dialysepatienten und Nierentransplantierten mit denen Gesunder verglichen, führten den geringeren nächtlichen Blutdruckabfall der transplantierten Patienten unter anderem auch auf die Cyclosporin- und Prednisolontherapie zurück. Sie verglichen anschließend ihre Ergebnisse mit Studien an Cushing-Patienten und Herztransplantierten mit Cyclosporin-Medikation, bei denen es ebenfalls zu keinem nächtlichen Blutdruckabfall kam [7].

Nach Pascual und Mitarbeitern unterscheidet sich die hypertensive Nebenwirkung der Immunsuppressiva, auch wenn sie gleicher Wirkstoffgruppe sind. So soll Tacrolimus weniger Hypertensionen verursachen als Cyclosporin, aber vergleichsweise häufiger zu Blutzuckererhöhungen führen [77].

Auch Hohages Vergleich zwischen mit Cyclosporin und mit Tacrolimus immunsupprimierten Patienten lässt vermuten, dass Tacrolimus weniger hypertensiv wirkt. In beiden Gruppen unterschied sich der mittlere arterielle Blutdruck zwar nicht signifikant, aber in der mit Tacrolimus therapierten Gruppe wurden weniger Antihypertensiva verschrieben [42].

Die hypertensive Wirkung des Cyclosporins, wie sie auch von Pascual und Hohages bestätigt wurde, lässt sich in der hier vorliegenden Arbeit nicht abbilden. Die normotensiven Patienten hatten sogar einen größeren maximalen Cyclosporinplasmawert als die Patienten mit hypertensiven Blutdruckwerten. Die Tacrolimusdosierung unterschied sich hier in beiden Gruppen nicht, jedoch ist es bei nur 10 mit Tacrolimus behandelten Patienten schwer, eine Aussage zur blutdruckmodulierenden Wirkung des Tacrolimus zu machen.

Neben der blutdrucksteigernden Wirkung beider Calcineurininhibitoren sollte bei dem engen Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und arterieller Hypertonie auf die nephrotoxische Wirkung dieser Immunsuppressiva hingewiesen werden. In einer amerikanischen Studie an 70.000 Patienten, die wegen einer Herz-, Lungen-, Leber- oder Darmtransplantation immunsupprimiert werden mussten, konnte die direkt nephrotoxische Wirkung der Calcineurininhibitoren nachgewiesen werden. In dieser Nierentransplantierte ausschließenden Studie zeigte sich nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren bei 16,5% der Patienten eine chronische Nierenerkrankung, wobei fast ein Drittel davon wiederum dialyse- bzw. nierentransplantationspflichtig wurde [57, 73].

Andreassen und Mitarbeiter untersuchten eine kleine Studiengruppe von 24 Herztransplantierten, die vor der Transplantation keine arterielle Hypertonie hatten und nach der Herztransplantation mit Calcineurininhibitoren behandelt wurden. Sie zeigten, dass die Patienten, die Omega 3 Fettsäuren (4 g/d Fischöl) statt Getreideöl zu sich nehmen mussten, seltener arterielle Hypertonie entwickelten als die Patienten, die fischölfrei ernährt wurden [2]. Der Nachweis eines möglichen protektiven Effekts der Fischölnahrung auf die mikrovaskuläre Endothelfunktion einer größeren Patientengruppe nach Nierentransplantation steht jedoch noch aus.

In der hier vorgestellten Arbeit benötigten 237 Patienten (86,2%) eine antihypertensive Therapie, wobei bei 202 Patienten (73,5%) eine Kombinationstherapie zur Blutdruckeinstellung durchgeführt wurde. Bei der Auswahl der Antihypertensivamedikation bestand bei den Dihydropyridinen, den Betarezeptorenblockern, den alpha1-Rezeptorenblockern und den ACE-Hemmern ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit adäquat und nicht adäquat eingestelltem Blutdruck, wobei diese Wirkstoffgruppen bei den Patienten mit nicht adäquat eingestelltem Blutdruck signifikant häufiger verordnet wurden.

Midtvedt und Mitarbeiter verglichen in einer prospektiv-randomisierten Doppelblind-Studie Nifedipin und Lisinopril in der Bluthochdruckbehandlung bei mit Cyclosporin therapierten nierentransplantierten Patienten. Die Calciumantagonisten- und die ACE-Hemmer-Therapie stellten sich als gleich effizient in der blutdrucksenkenden Behandlung dar [68]. In einer weiteren Veröffentlichung zu dieser Studie zeigten sie eine verbesserte Transplantatfunktion unter Nifedipin bei stabiler Transplantatfunktion unter Lisinopril. Der Anstieg der glomerulären Filtrationsrate beruhte dabei auf einer Zunahme der Filtrationsrate und des Kapillardrucks unter Nifedipin, die sich aus der vasodilatativen Wirkung der Calciumantagonisten an den präglomerulären Arteriolen erklären lässt [67].

Mehrens und Mitarbeiter stellten 45 mit Nifedipin behandelte Nierentransplantierte einer soweit vergleichbaren Kontrollgruppe aus 45 Transplantierten ohne Nifedipintherapie gegenüber, deren Blutdruck im Durchschnitt sogar besser ( $127,4 \pm 2,5$  vs.  $139,4 \pm 2,1$  mmHg) ohne Calciumkanalblocker eingestellt war. Obwohl in der Nifedipingruppe ein im Durchschnitt höherer systolischer Blutdruck messbar war und signifikant häufiger Proteinurien auftraten, war der Anstieg des Kreatinins über die Zeit als auch das Transplantatversagen nach fünf Jahren in der Nifedipingruppe signifikant geringer. Mehrens und Mitarbeiter, und auch die in ihrer Arbeit diskutierten Studien von Neumeyer und Barenbrock, gehen von einem zytoprotektiven Effekt der Calciumkanalblocker auf das Nierentransplantat aus [65].

Da Cyclosporin durch direkt vasokonstriktorische und proliferative Wirkung nicht nur Einfluss auf den arteriellen Blutdruck sondern auch direkt nephrotoxische Effekte aufweist, unterstreichen Neumayer und Mitarbeiter den Nutzen einer Komedikation mit Kalziumantagonisten, um dieser Cyclosporinnebenwirkung durch die gefäßdilatare Wirkung der Kalziumantagonisten entgegenzuwirken [71]. In der hier vorliegenden Arbeit sind die Kalziumantagonisten sowohl in der Patientengruppe mit adäquat therapiertem Blutdruck, als auch in der Patientengruppe mit nicht adäquat therapiertem Blutdruck das am Häufigsten verordnete Antihypertensivum.

Die Arbeitsgruppe um Martinez-Castelao verglich die Therapie mit Verapamil, Enalapril und Doxazosin bei mit Cyclosporin therapierten nierentransplantierten Patienten. Sie stufen alle 3 Wirkklassen als gleich effektiv in der Bluthochdrucktherapie ein [62].

Auch wenn allgemeiner Konsens darüber besteht, dass die Einstellung des arteriellen Blutdrucks nach Nierentransplantation wichtig ist, ist die Diskussion über die Vor- und Nachteile der einzelnen Antihypertensivgruppen noch längst nicht abgeschlossen. Der



theoretische Vorteil wird bei einigen Wirkstoffgruppen durch Reduzierung der Glomerulaschäden, bei ACE-Hemmern durch die Reduzierung des glomerulakapillären Drucks und bei Kalziumkanalblockern durch Hemmung der kompensatorischen glomerulären Hypertrophie erklärt. In prospektiven Studien ließ sich jedoch kein sichtbarer nephroprotektiver Vorteil daraus ableiten [50, 77, 84].

Bei dem Vergleich der Patienten mit adäquat und nicht adäquat therapierten Blutdruck der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass signifikant häufiger Mehrfachkombinationen der verschiedenen Antihypertensivgruppen bei den nicht adäquat therapierten Patienten verschrieben wurden, bzw. dass trotz der Anwendung mehrerer Antihypertensiva im Vergleich zur Normotoniegruppe bei den Patienten mit nicht adäquat therapiertem Blutdruck keine Normotonie erreicht werden konnte.

#### 4.2.5. Laborwerte und arterieller Blutdruck

Die transplantatfunktionsrelevanten Serumlaborwerte Kreatinin und Kreatininclearance unterschieden sich zu Studienbeginn zwischen den Patienten mit adäquat und nicht adäquat eingestelltem Blutdruck nicht signifikant.

Berücksichtigt man in der Untersuchung der transplantatfunktionsrelevanten Serumlaborwerte im prospektiven zehnjährigen Verlauf nur die Werte, die bei noch erhaltener Transplantatnierenfunktion ermittelt wurden (Kreatinin eTf, Kreatininclearance eTf,  $\Delta t$ -Kreatininclearance eTf), unterscheiden sich diese Laborwerte zwischen den Patienten mit adäquat und nicht adäquat eingestelltem Blutdruck nicht signifikant. Bei der Beurteilung der Kreatininwerte eTf, der Kreatininclearance eTf und der  $\Delta t$ -Kreatininclearance eTf muss aber berücksichtigt werden, dass die schlechteren Kreatinin- und Kreatininclearancewerte der durch Transplantatversagen aus der Studie fallenden Patienten nicht mit abgebildet werden. Zudem fallen auch die Patienten die während der Beobachtungsphase versterben aus der Untersuchung, sodass sich die Anzahl der untersuchten Patienten während der zehnjährigen Untersuchung allein durch Tod oder Transplantatversagen fast halbiert. Um den Kreatininclearanceverlauf aller Patienten dieser Untersuchung beurteilen zu können, setzten wir bei den Patienten mit Transplantatversagen ab dem Zeitpunkt des Transplantatversagens die Kreatininclearance auf 0 ml/min fest und führten bei den Patienten, die während der Untersuchung verstorben sind, den letzten gemessenen Laborwert der Kreatininclearance für die verbliebenen Beobachtungsjahre fort (last value carried

forward). Vergleicht man nun die so ermittelten Kreatininclearancewerte TVT zwischen den Patienten mit adäquat therapiertem Blutdruck und nicht adäquat therapiertem Blutdruck, unterscheiden sich zwar diese in den einzelnen Beobachtungsjahren nicht signifikant, aber die  $\Delta t$ -Kreatininclearance TVT der nicht adäquat therapierten Patienten ist signifikant ( $p = 0,032$ ) größer als die  $\Delta t$ -Kreatininclearance TVT der adäquat therapierten Patienten. Wenn man also den die Transplantatfunktion abbildenden Laborwert Kreatininclearance TVT aller Patienten untersucht, zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit nicht adäquat therapiertem Blutdruck ein signifikant stärkerer Abfall der Kreatininclearance TVT ( $\Delta t$ -Kreatininclearance TVT), was auf einen stärkeren Abfall der Transplantatfunktion bei den Patienten mit schlecht eingestelltem Blutdruck schließen lässt und so den schnelleren Funktionsverlust der Transplantatniere bei den Patienten mit erhöhtem Blutdruck abbildet.

Midvedt und Neumayer zeigten in einem Übersichtsartikel unter anderem einen Zusammenhang zwischen Serumkreatininwerten und Bluthochdruck nach Nierentransplantation auf. Sie wiesen eine enge Beziehung zwischen Zunahme des Serumkreatininwerts und der kumulativen Häufigkeit der arteriellen Hypertonie nach und demonstrierten damit den Zusammenhang zwischen schlechter renaler Funktion und der Entwicklung der arteriellen Hypertonie [69].

Budde und Mitarbeiter konnten bei ihrer Untersuchung an 409 Nierentransplantierten zwischen den Normotonikern und Hypertonikern einen signifikanten Unterschied des Kreatininwertes (1,44 vs. 1,67 mg/dl) jedoch nicht der Kreatininclearance (61,3 vs. 61,1 ml/min) darstellen. Bei den 77 Patienten ihrer Untersuchung, deren Kreatininwert mehr als 2 mg/dl betrug, war der Anteil der Hypertoniker signifikant höher als bei den übrigen Patienten mit normalen Kreatininwerten (87,7% vs. 75%). Sie schlussfolgerten daher, dass die schlechte Nierenfunktion die Ausbildung einer arteriellen Hypertonie begünstigen könnte. In ihrer Untersuchung hatten die Hypertoniker nicht nur eine schlechtere Nierenfunktion, sondern auch ein schlechteres Transplantatüberleben, was in ihrer Auswertung den negativen Effekt der arteriellen Hypertonie auf die Transplantatfunktion abbildet [69].

Die Ergebnisse von Neumayer und Budde können diesbezüglich bekräftigt werden, da sich in der hier vorliegenden Untersuchung eine Assoziation zwischen Abfall der Kreatininclearance TVT ( $\Delta t$ -Kreatininclearance TVT) und erhöhten Blutdruckwerten darstellen lässt.

#### 4.3. 24- Stunden- Blutdruckmessung

Häufig diskutiert ist die Frage, inwieweit man von punktuell erhobenen Blutdruckwerten, die von verschiedenen Ärzten oder Pflegekräften gemessen werden, auf die Blutdrucklage unter alltäglicher Belastung schließen kann [6, 47, 87]. In der Diskussion steht in diesem Zusammenhang der „white coat“ – Effekt oder „office hypertension“, ein Blutdruckanstieg durch ärztliche oder pflegerische Messung im Vergleich zur Selbstmessung [58, 81, 97]. Um zu überprüfen, ob man als Basis dieser Untersuchung die Mittelwerte der während der Dispensairebetreuung erhobenen Blutdruckwerte nutzen kann, wurde der Äquivalenztest verwandt. Die bei 102 Patienten (37,1%) durchgeführte 24-Stunden-Blutdruckmessung diente für diesen Paired Samples Test als Grundlage. Mit dem Äquivalenztest wurde nachgewiesen, dass bei einer zulässigen Abweichung von  $\pm 3,4$  mmHg die Mittelwerte beider Blutdruckmessmethoden (Blutdruckmessung im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung und im 24-Stunden-Tagesprofil) auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch äquivalent sind. Somit kann von den mittleren arteriellen Blutdruckwerten, die während der Nachsorgeuntersuchung erhoben wurden, auf den mittleren arteriellen Blutdruck eines Tagesprofiles geschlossen werden [95].

Jacobi hingegen unterstreicht die Bedeutung der 24-Stunden-Blutdruckmessungen für die Behandlung von nierentransplantierten Patienten, da man so besser die Blutdruckspitzen und –tiefen detektieren kann und nur in den durch 24-Stunden-Blutdruckmessung ermittelten Blutdruckwerten Korrelationen zu blutdruckbedingten Organschäden bestehen würden. Er und seine Mitarbeiter untersuchten 46 Patienten 6 Monate nach ihrer Nierentransplantation und führten sowohl konventionelle Blutdruckmessungen als auch 24-Stunden-Blutdruckmessungen durch. Er verglich nicht, wie in der hier vorliegenden Arbeit, die Blutdruckwerte beider Messmethoden, sondern untersuchte die Korrelation der Blutdruckwerte der jeweiligen Messmethoden zur linksventrikulären Masse, zum Kreatininwert und zum Fünfjahrestransplantatüberleben. Er konnte jeweils eine signifikante Assoziation zu den durch 24-Stunden-Blutdruckmessung ermittelten Blutdruckwerten darstellen. Auffällig war jedoch, dass es keine Korrelation zwischen den durch konventionelle Blutdruckmessungen ermittelten Blutdruckwerten und der linksventrikulären Masse, dem Kreatininwert oder dem Fünfjahrestransplantatüberleben seiner Patienten gab [44].

Ferreira und Mitarbeiter untersuchten 24 Patienten vor ihrer Nierentransplantation und 3, 6 und 12 Monate nach ihrer Nierentransplantation jeweils mittels konventioneller Blutdruckmessung, 24-Stunden-Blutdruckmessung und Echokardiographie. Die Urämie beseitigende Transplantation führte zum echokardiographisch nachgewiesenem kompletten Rückgang der systolischen Dysfunktion, zur Verbesserung der linksventrikulären Dilatation und zur Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie. Sie konnten dies auch mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung durch einen signifikanten Abfall des systolischen Blutdrucks nach der Transplantation dokumentieren, wohin gegen sich durch die konventionelle Blutdruckmessung dieser Trend nicht abbilden ließ. Auch diese Arbeitsgruppe unterstrich die Bedeutung der 24-Stunden-Blutdruckmessung als einen Prädiktor der linksventrikulären Hypertrophie [28].

Bei den meisten Patienten mit sekundärer Hypertonie fehlt der sonst physiologische nächtliche Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks von  $\geq 10$  mmHg. Diese Patienten werden als „Non-Dipper“ bezeichnet. Gatzka und Mitarbeiter konnten an 45 nierentransplantierten Patienten nachweisen, dass je länger die Nierentransplantation zurücklag, um so höher der nächtliche Blutdruckabfall in der untersuchten Patientengruppe war. Sie stellten damit die Nierentransplantation als unabhängigen Faktor zur Normalisierung der zirkadianen Blutdruck-Rhythmik heraus [36]. In der oben zitierten Arbeit von Ferreira wurde dieser Zusammenhang ebenfalls untersucht. Keiner der 24 untersuchten Patienten zeigte vor der Nierentransplantation einen nächtlichen Blutdruckabfall, ein Jahr nach der Transplantation konnte jedoch nur bei 2 Patienten eine Normalisierung der Blutdruck-Rhythmik (Dipper) gezeigt werden [28].

In unserem Patientenkollektiv waren 77 der untersuchten 102 Patienten (75,5%) Non-Dipper. Da unsere Datenerfassung erst mit der Transplantation begann, können wir hier die Wirkung der Transplantation auf die Blutdruck-Rhythmik nicht darstellen. Der Anteil der Non-Dipper war bei den Patienten mit nicht adäquat therapiertem Blutdruck höher als bei den adäquat therapierten Patienten, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant.

#### 4.4. Echokardiographie

Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie führten Foley und Mitarbeiter bei 227 Dialysepatienten mehrmalige Echokardiographien durch. Durch die nicht invasive und

reproduzierbare serielle Echokardiographie konnten, neben der Dokumentation der bei Dialysepatienten häufiger auftretenden linksventrikulären Hypertrophie, nützliche Surrogatparameter für parallel durchgeführte interventionelle Untersuchungen gewonnen werden [35]. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv konnte durch eine im Mittel größere enddiastolische Herzwanddicke auf eine Häufung der linksventrikulären Hypertrophie geschlossen werden. Die linksventrikuläre Hypertrophie tritt als Folge verschiedener Herzerkrankungen und auch bei arterieller Hypertonie auf. Ferreira und Mitarbeiter, die 24 Patienten vor und nach der Nierentransplantation echokardiographisch untersuchten, konnten nach der Transplantation einen kompletten Rückgang der systolischen Dysfunktion, Verbesserung der linksventrikulären Dilatation und Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie darstellen. Sie teilten anschließend ihre Patienten entsprechend ihrer Transplantatfunktion ein, wobei 19 Patienten einen Kreatininwert unter 2 mg/dl hatten und 5 Patienten eine schlechte Nierenfunktion (Kreatinin > 2 mg/dl) aufwiesen. Interessant war, dass sich nun die Verbesserung der linksventrikulären Funktion nur bei den 19 Patienten mit guter Transplantatfunktion nachweisen ließ, wohingegen die 5 Patienten mit schlechter Nierenfunktion eine unveränderte linksventrikulären Hypertrophie zeigten [28].

Gatzka und Mitarbeiter untersuchten den Zusammenhang zwischen echokardiographisch ermitteltem linksventrikulären Herzvolumen und der zirkadianen Blutdruck-Rhythmik an 38 antihypertensiv behandelten nierentransplantierten Patienten. Die bei den „Non-Dippern“ höhergradige linksventrikuläre Hypertrophie führten die Autoren auf die erhöhte Nachlast im systemischen Kreislauf während der Nachtstunden zurück. Aber auch der fehlende Abfall der Sympathikusaktivität im Schlaf wird als ursächlich für die Myokardhypertrophie diskutiert, wobei „Non-Dipping“ wie auch linksventrikuläre Hypertrophie mit einer höheren Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert sind [37].

Schächinger und seine Mitarbeiter diskutierten auch nichthämodynamische Faktoren, wie Sympathikotonus und Angiotensin-II-Spiegel, als Ursachen für die nicht so enge Beziehung zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem linksventrikulären Herzvolumen. Wobei sie aber auch Unterschiede in den Blutdruckmessmethoden als ursächlich für die geringe Korrelation zwischen der Blutdruckhöhe und dem Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) ansahen. Sie bezogen sich dabei auf verschiedene Studien, in denen sich die Korrelation zwischen LVH und Blutdruckhöhe stark unterschieden, abhängig davon, ob für die jeweilige Studie die

Gelegenheitsblutdruckmessung, die 24-Stunden-Blutdruckmessung oder aber die Arbeitsplatzblutdruckmessung verwendet wurden [87].

Ungeachtet der Diskussionen über die Höhe der Korrelation zwischen arterieller Hypertonie und LVH und über die Frage, ob als Ursache für die LVH neben der Hypertonie auch hormonelle Faktoren zu nennen sind [37, 55, 64, 87], ist der auch in unserer Arbeit dargelegte Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und LVH wenig umstritten. Der in der Patientengruppe mit nicht adäquat eingestelltem Blutdruck signifikant größere Mittelwert der linksventrikulären enddiastolischen Hinterwanddicke ( $p=0,006$ ) lässt vermuten, dass der erhöhte Blutdruck in dieser Gruppe zu einer Linksherzhypertrophie führte.

#### 4.5. Einfluss verschiedener Faktoren auf das Transplantatüberleben

##### 4.5.1. Transplantatüberleben und arterielle Hypertonie

Durch die klinische Forschung und die damit verbundenen Verbesserungen hinsichtlich der immunsuppressiven Therapie, der chirurgischen Technik, der Organkonservierung und der Infektionsbehandlung konnten in den letzten Jahren das Nierentransplantat- und das Nierentransplantatempfängerüberleben gesteigert werden. Während sich die Frühergebnisse wesentlich verbessert haben, wurde aber keine vergleichbare Verbesserung der Ergebnisse im Langzeitverlauf erreicht [53]. Der arterielle Blutdruck stellt einen der wichtigsten Faktoren für das Nierentransplantatüberleben dar [32, 60]. Der Bluthochdruck in Kombination mit kardiovaskulären Erkrankungen ist bei nierentransplantierten Patienten viermal häufiger als in der Normalbevölkerung die Todesursache und mit 50% der wichtigste, das Empfängerleben limitierende Faktor [53, 89].

Arterielle Hypertonie ist Ursache, aber auch Komplikation eines chronischen Nierenversagens [12, 20, 32, 60, 98]. Ebenso kann Nierentransplantatdysfunktion eine Ursache aber auch die Folge der arteriellen Hypertonie sein [89]. Ob die arterielle Hypertonie nun „Marker“ oder „Verursacher“ der wiederholt dokumentierten engen Beziehung zwischen Bluthochdruck und vermindertem Nierentransplantat- und Transplantatempfängerüberleben ist [32, 53, 60], ist zur Zeit noch nicht geklärt [88, 89]. Die Studienlage lässt aber vermuten, dass sich durch konsequente Therapie des

Blutdrucks ein verbessertes Überleben des Transplantats [15, 20, 52, 60] und des Empfängers [52, 72, 89] erzielen lässt.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung an 275 nierentransplantierten Patienten bildete die Frage, ob die suffiziente Therapie der arteriellen Hypertonie einen Einfluss auf des Überleben des allogenen Nierentransplantats bzw. des Transplantatempfängers hat.

Bei 73 Patienten trat ein Transplantatversagen zensiert für Patiententod auf. Auch wenn davon 42 Patienten mit nicht adäquat eingestelltem Blutdruck waren, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit adäquat und nicht adäquat eingestelltem Blutdruck ( $p=0,929$ ) herausgearbeitet werden. Das Transplantatversagen trat bei den Patienten mit nicht adäquat eingestelltem Blutdruck schon nach 12,7 Jahren, bei den Patienten mit adäquat eingestelltem Blutdruck erst nach 14,9 Jahren auf. Aber auch der deskriptive Unterschied des Zeitpunktes des Transplantatversagens war nicht signifikant ( $p=0,113$ ).

Frei und Mitarbeiter, die 533 Nierentransplantierte mit stabiler Transplantatfunktion 106 Transplantierten mit Transplantatfunktionsverschlechterung gegenüberstellten, fanden in der Gruppe mit chronisch progressiver Transplantatdysfunktion eine signifikant höhere Inzidenz an Hypertonie ein Jahr nach Nierentransplantation. Sie sahen im Bluthochdruck einen wichtigen Risikofaktor für die Transplantatfunktion und empfehlen daher eine adäquate Blutdruckeinstellung [32].

Cosio überprüfte den Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Transplantatüberleben und konnte ebenso keine Korrelation bei 429 transplantierten weißen Patienten feststellen ( $p=0,84$ ). Jedoch korrelierte in seiner Untersuchung an 104 transplantierten schwarzen Patienten der erhöhte Blutdruck mit einem kürzeren Transplantatüberleben ( $p=0,002$ ) [19]. Budde und Mitarbeiter belegen in ihrer Untersuchung an 409 in Nürnberg betreuten Transplantatempfängern, dass arterielle Hypertonie nach Nierentransplantation mit schlechterer Nierenfunktion und einem kürzeren Transplantatüberleben einhergeht [15]. Opelz, der die Daten des Europäischen Transplantationsregisters auswertete und 1998 veröffentlichte, zeigte bei den über 29.000 Patienten, dass das Risiko eines Transplantatversagens eng mit der Erhöhung des Blutdrucks assoziiert war. Je höher der nach der Transplantation gemessene Blutdruck war, desto höher war auch das relative Risiko eines Transplantatverlustes [76].

Opelz 2005 veröffentlichte Auswertung von 24.400 Transplantationen des Europäischen Transplantationsregisters zeigte, dass eine Blutdruckeinstellung, auch wenn man sie erst ein Jahr nach der Transplantation beginnt, zu signifikant verbesserten Transplantat- und Transplantatempfängerüberleben führte. Die Subpopulation von 8.900 Transplantatempfängern, die ein Jahr nach ihrer Transplantation systolische Blutdruckwerte von über 140 mmHg aufwiesen, teilte er entsprechend ihrer Blutdruckwerte 3 Jahre nach ihrer Transplantation ein, wobei 4.100 Patienten Blutdruckwerte von bis zu 140 mmHg hatten und 4.800 Patienten systolische Blutdruckwerte von über 140 mmHg aufwiesen. Sowohl das Transplantatüberleben, als auch das Patientenüberleben war durch die Blutdruckeinstellung im dritten Jahr nach Transplantation signifikant besser im Vergleich zu den Patienten, die sowohl ein Jahr als auch 3 Jahre nach ihrer Transplantation erhöhte Blutdruckwerte aufwiesen [75].

Mange und Mitarbeiter untersuchten 392 Transplantatempfänger nach Lebendnierenspende, wodurch die immunologischen und ischämischen Parameter minimiert werden konnten. Für alle gemessenen Blutdruckwerte, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und arterieller Mitteldruck, die 0,5, 1, 2, 3, 6, 9 und 13 Monate nach Nierentransplantation erhoben wurden, zeigte sich eine Assoziation mit dem Transplantatversagen unabhängig von der Nierenfunktion der Transplantatniere. Bei dieser Studie zeigte sich bei der multivariaten Analyse zwar der statistisch signifikante Einfluss der arteriellen Hypertonie auf das Transplantatversagen, der arterielle Blutdruck stellte sich in der univariaten Analyse jedoch nicht als signifikant mit dem Transplantatversagen assoziierter Parameter dar. Mange und Mitarbeiter wiesen nach, dass normotone Blutdruckwerte mit einer geringen Transplantatversagerrate assoziiert waren und das hypotone (systolischer Blutdruck 71–85 mmHg) und hypertone Blutdruckwerte zu einem Anstieg der Transplantatversagerrate führte. Durch diesen U – förmigen Zusammenhang konnte in der univariaten Analyse die arterielle Hypertonie nicht als ein unabhängiger Faktor des Transplantatversagens herausgearbeitet werden [61]. Auch in der hier vorliegenden Arbeit, in der Patienten mit adäquat eingestelltem Blutdruck mit Patienten mit nicht adäquat eingestelltem Blutdruck nach Kadavernierentransplantation verglichen wurde, stellte sich der arterielle Blutdruck in der univariaten Analyse nicht als signifikant mit dem Transplantatversagen assoziierter Parameter dar. Die Gruppe der Patienten mit adäquat eingestelltem Blutdruck wurde jedoch nicht weiter differenziert. In der hier vorliegenden Untersuchung war bei einem minimalen systolischen Blutdruck von 116 mmHg keine weitere Differenzierung der



Normotoniegruppe nötig, jedoch sollten bei weiteren Untersuchungen über den Einfluss des arteriellen Blutdrucks auf das Transplantatüberleben die Patienten mit sehr niedrigen Blutdruckwerten separat ausgewertet werden.

Das Transplantatüberleben wird natürlich auch durch den Transplantatempfängertod limitiert. Auch die Anzahl der Todesfälle zwischen den Patienten mit adäquat eingestelltem Blutdruck (n=28) und den Patienten mit nicht adäquat eingestelltem Blutdruck (n=32) ist statistisch nicht signifikant different ( $p=0,534$ ). Die 28 während des untersuchten Zeitraums verstorbenen Patienten mit adäquat eingestelltem Blutdruck hatten mit 13,9 Überlebensjahren nach ihrer Transplantation gegenüber den 32 Patienten mit nicht adäquat eingestelltem Blutdruck, die 13,7 Jahre nach Transplantation verstarben, statistisch keinen zeitlichen Überlebensvorteil ( $p=0,902$ ).

Braun und Protiva untersuchten die Patienten, die 20 Jahre nach Transplantation noch eine funktionsfähige Niere hatten. Während des Untersuchungszeitraums verstarben 26 Patienten, dabei hatten 24 dieser Patienten eine gute Nierenfunktion. Todesursache waren in 46% kardiovaskuläre Gründe und in 23% Tumore. 89% der Verstorbenen waren Hypertoniker, wobei nur 55% der Überlebenden einen arteriellen Hypertonus hatten [14].

#### 4.5.2. Transplantatüberleben und Pulsdruck

Wenn man den Pulsdruck als Funktion des Blutdrucks (Differenz des mittleren systolischen und des mittleren diastolischen Blutdrucks) zur Überprüfung des Einflusses auf des Nierentransplantatüberleben heranzieht, lässt sich statistisch ein signifikanter Einfluss des Pulsdrucks auf die Transplantatüberlebenszeit ableiten ( $p=0,001$ ). Dieser Zusammenhang stellt sich sowohl für die Empfängersterblichkeit ( $p=0,001$ ) als auch für das Tod zensierte Transplantatversagen ( $p=0,001$ ) dar. Die Transplantatthalbwertszeit für Patienten mit einem Pulsdruck von unter 50 mmHg betrug 22,9 Jahre, wohingegen bei Patienten mit einem Pulsdruck  $\geq 50$  mmHg bereits nach 16,9 Jahren die Hälfte aller Transplantate versagt hat. Wir konnten nicht nur eine signifikante Korrelation des Pulsdrucks und der Transplantatüberlebenszeit darlegen, sondern es zeigte sich auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Pulsdruck und dem Auftreten des Tod zensierten Transplantatversagens ( $p=0,039$ ) und zwischen Pulsdruck und dem Auftreten des Transplantatversagens ( $p=0,007$ ).

In einer noch nicht veröffentlichten Multicenterstudie weisen Beige und Mitarbeiter auf die Bedeutung des Pulsdrucks als unabhängigen und bis dahin noch wenig beachteten Risikofaktor für das Transplantatüberleben hin. Sie konnten bei den 10.692 Nierentransplantierten eine enge Korrelation zwischen Pulsdruck und glomerulärer Filtrationsrate aufzeigen. Dieser Effekt persistierte auch nach Korrektur für Spender- und Empfängeralter in einer multivariaten Analyse [9].

Mange und Mitarbeiter untersuchten 392 Transplantatempfänger nach Lebendnierenspende, wodurch die immunologischen und ischämischen Parameter minimiert werden konnten. Für alle gemessenen Blutdruckwerte, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und arterieller Mitteldruck, die 0,5, 1, 2, 3, 6, 9 und 13 Monate nach Nierentransplantation erhoben wurden, zeigte sich ein Zusammenhang mit dem Transplantatversagen unabhängig von der Nierenfunktion der Transplantatniere. Hier war jedoch der Pulsdruck nicht mit einem Transplantatversagen assoziiert [61].

Hingegen stellten Fellstrom und Mitarbeiter in einer randomisierten Doppelblindstudie an 2.102 Patienten den Pulsdruck als unabhängigen Risikofaktor (RR 1.12 per 10 mmHg) für ein Transplantatversagen heraus [26].

Tutone und Mitarbeiter, die 622 Nierentransplantierte untersuchten, stellten den Pulsdruck sowohl als Prädiktor des Transplantatüberlebens (univariate Analyse, HR 1.017,  $p=0,044$ ) als auch als Prädiktor des Patientenüberlebens (univariate und multivariate Analyse, HR 1.013,  $p=0,036$ ) heraus [94].

Fernandez-Fresnedo und Mitarbeiter, die 532 Nierentransplantierte untersuchten, zeigten eine Assoziation des erhöhten Pulsdrucks ( $> 65$  mmHg) mit dem erhöhtem Patientenalter, dem Diabetes mellitus und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Das 5- und 10-Jahres-Patientenüberleben war in der Patientengruppe mit erhöhtem Pulsdruck vermindert (5-JPÜ 80% vs. 93%, 10-JPÜ 69% vs. 80%) [27]. Das 5- und 10-Jahres-Patientenüberleben der hier vorliegenden Arbeit, bei der jedoch die Pulsdruckgrenze zur Patientengruppeneinteilung 50 mmHg war, belegt ebenfalls den Einfluss des Pulsdrucks auf die Patientenmortalität (5-JPÜ 96,6% vs. 99,4%, 10-JPÜ 90,3% vs. 94,9%). Fernandez-Fresnedo arbeitete den Pulsdruck als unabhängigen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität heraus [27].

#### 4.5.3. Transplantatüberleben und Matching

Mange und Mitarbeiter zeigten, dass sich zwar bei lokal transplantierten Nieren im Vergleich zu versandten Nieren eine geringere Anzahl von Organversagen im ersten Jahr nach Transplantation ergab. Aber die Transplantationen, die eine höhere HLA-Übereinstimmungen zeigten, wiesen auch bei längerer Ischämiezeit bessere Kurzzeitergebnisse auf. Daraus könnte sich neben der allgemeinen Forderung an ein möglichst optimales Matching und kurze Ischämiezeiten ergeben, dass man ggf. für eine bessere HLA-Übereinstimmung längere Ischämiezeiten in Kauf nimmt [59].

Auch in unserer Untersuchung ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen Transplantatüberleben und Matching dargestellt. Bei den Patienten, die mit ihren Spendern in 5 oder allen 6 HLA-Antigenen übereinstimmten, war im Untersuchungszeitraum kein Transplantatversagen aufgetreten. Lag hingegen keine Übereinstimmung des Human-Leukozyte-Antigen-Systems vor, bestand eine Transplantatversagerquote von 56%.

Auch Held und Mitarbeiter, die 30.564 Nierenersttransplantationen auswerteten, bewiesen den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Einfluss des HLA-Matchings auf das Kurz- und Langzeitüberleben des Nierentransplantats. Das Transplantatüberleben ohne Mismatch war entschieden besser als das Transplantatüberleben mit einem Mismatch. Das Transplantatüberleben nimmt mit zunehmender Anzahl der Mismatches ab, jedoch sind die Unterschiede nicht so stark, verglichen mit dem großen Überlebensvorteil bei einer Transplantation ohne Mismatch. Die Transplantatüberlebensrate nach einem Jahr war 84,3% ohne Mismatch und 77% mit 4 Mismatches. Die 5-Jahres-Transplantatüberlebensrate war ohne Mismatch 65%, mit 4 Mismatches 55% und mit 6 Mismatches 52% [40].