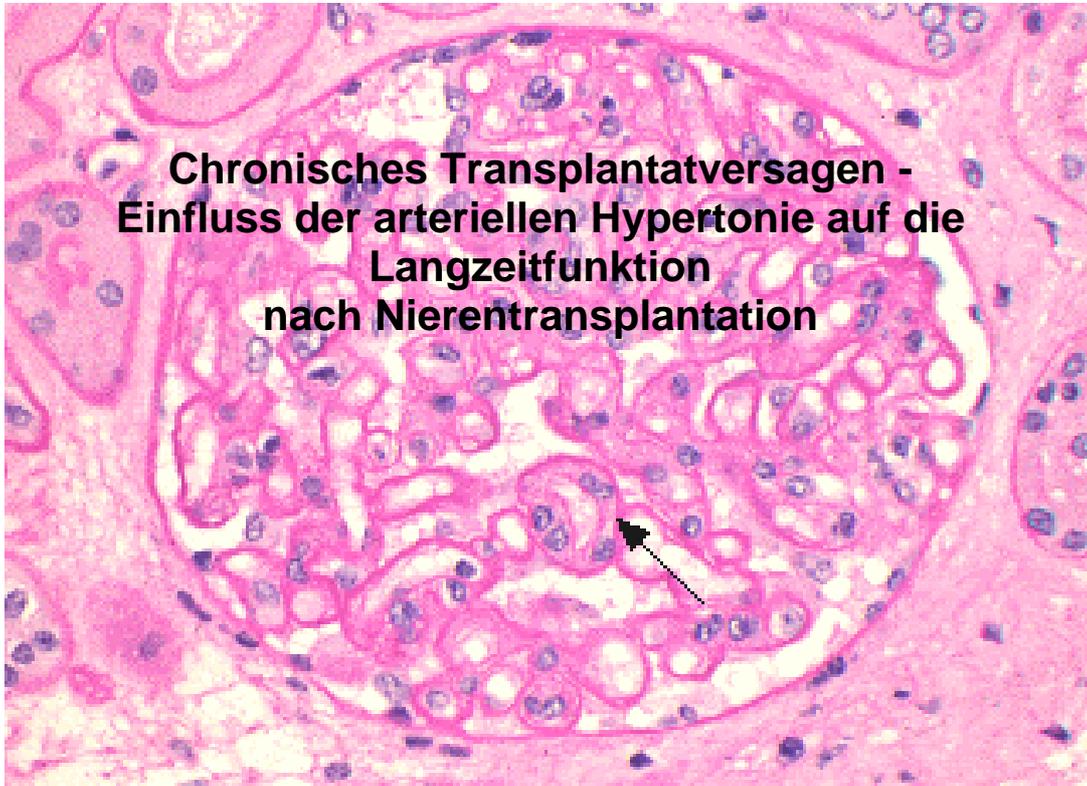


Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. – U. Häring



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls- Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Friederike Bachmann
aus
Tübingen
2007

Dekan: Prof. Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Rislér
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Viebahn

Εμου Πατρι φίλω

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

1.	Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz	1
1.1.	Historischer Rückblick auf die Nierentransplantation	5
1.2.	Operative Technik	5
1.3.	Immunsuppressive Medikamente	6
1.3.1.	Basisimmunsuppression nach Substanzklassen und Wirkung	7
1.3.2.	Nebenwirkungen der Immunsuppressiva	9
1.4.	Langzeitprognose nach Nierentransplantation	10
1.5.	Langzeitprobleme nach Nierentransplantation	11
1.5.1.	Akute Abstoßung	11
1.5.2.	Chronische Transplantatabstoßung	13
1.5.3.	Einflussfaktoren auf die chronische Transplantatabstoßung	14
1.5.3.1.	Verzögerte Transplantatfunktion („Delayed Graft Function“)	16
1.5.3.2.	Chronische Transplantatnephropathie	16
1.5.3.3.	Arterielle Hypertonie	20

II. Material und Methoden

2.	Studiendesign	25
2.1.	Patientencharakteristik	25
2.2.	Datenerfassung	25
2.3.	Stammdaten der Transplantat- Empfänger	26
2.4.	Charakteristika der Spender	26
2.5.	Kalte Ischämiezeit	26
2.6.	Klassifikation der Abstoßungsreaktion und Therapie	27
2.7.	Endpunkte nach Nierentransplantation	27
2.8.	Verlauf der Nierenretentionsparameter	27
2.8.1.	Messung der Kreatininkonzentration im Serum und der Proteinurie	27
2.8.2.	Kreatinin-clearance im Verlauf	28
2.8.3.	Bestimmung der Gesamtprotein-konzentration im Urin	28
2.9.	Blutdruckmessung	29
2.10.	Medikamentöse Therapie nach Transplantation	29
2.10.1.	Standardimmunsuppression= Tripleimmunsuppression	30
2.10.2.	Immunsuppression bei erhöhtem immunologischem Risiko	30
2.10.3.	Immunsuppression bei kombinierter Niere- Pankreastransplantation	31
2.11.	Statistische Auswertung	31

III. Ergebnisse

3.	Patientencharakteristik	33
3.1.	Abstoßungsreaktionen	34
3.2.	Kalte Ischämiezeit	35
3.3.	Parameter der Nierenfunktion	36
3.3.1.	Kreatininkonzentration im Serum	36
3.3.2.	Kreatinin-clearance	37
3.4.	Blutdruck	40
3.4.1.	Antihypertensive Therapie nach Nierentransplantation	41
3.4.2.	Auswertung der Blutdruckwerte der untersuchten Patienten	41
	Systolischer Blutdruck in mmHg	41

Inhaltsverzeichnis

Diastolischer Blutdruck in mmHg	41
Mittlerer arterieller Blutdruck	41
3.5. Proteinurie	42
<u>IV. Diskussion</u>	
4. Chronisches Transplantatversagen	45
4.1. Immunologische Risikofaktoren	46
4.1.1. Akute Abstoßungsreaktion	46
4.1.2. HLA-Mismatch	47
4.2. Nicht- immunologische Risikofaktoren	50
4.2.1. Spenderalter	50
4.2.2. Arterielle Hypertonie	50
4.2.3. Antihypertensive Therapie	51
Calciumantagonist	52
Betablocker	53
ACE Inhibitoren/ Angiotensin- Rezeptor- Antagonisten	53
4.2.4. Kalte Ischämiezeit	54
4.2.5. Proteinurie	55
4.3. Management der Patienten nach Nierentransplantation	58
4.4. Empfehlung der Fachgesellschaften	59
4.5. Schlußfolgerung und Ausblick	59
<u>V. Zusammenfassung</u>	60
<u>VI. Literaturverzeichnis</u>	64
<u>Danksagung</u>	
<u>Curriculum vitae</u>	

Verzeichnis der Abbildungen

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1	Grunderkrankung	2
Abb. 2	Immunaktivierung	10
Abb. 3	Operativer Situs	11
Abb. 4	Mittelschwere akute Abstoßung	13
Abb. 5	Normales Glomerulum	16
Abb. 6	Chronische Transplantatglomerulopathie, Niere	16
Abb. 7	Chronische Transplantatglomerulopathie, Niere	16
Abb. 8	Chronische vaskuläre Rejektion, Niere	17
Abb. 9	Chronische vaskuläre Rejektion, Niere	17
Abb.10	Verteilung der Leichennierentransplantation/ Lebendnierenspende	
Abb.11	Verteilung 1. Transplantation, Re-Transplantation	

Verzeichnis der Tabellen

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1	Basisimmunsuppression nach Substanzklassen	5
Tab. 2	Therapieprotokoll der Immunsuppression	5
Tab. 3	Nebenwirkungen der Immunsuppressiva	6
Tab. 4	Ursachen des Funktionsverlustes nach Nierentransplantation	15
Tab. 5	Gradeinteilung der chronischen Abstoßung	16
Tab. 6	Grunderkrankung und Rekurrenz	19
Tab. 7	Patientenüberleben	20
Tab. 8	Organfunktion	20

Verzeichnis der Graphiken

Graph. 1	Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz	31
Graph. 2	Anzahl akuter Abstoßungen	33
Graph. 3	Kalte Ischämiezeit in Stunden	34
Graph. 4	Kreatininkonzentration im Serum	35
Graph. 5	Kreatininclearance im Verlauf	36
Graph. 6	Proteinurie im Verlauf (g/l)	37
Graph. 7	Proteinurie im Verlauf (g/24h)	37
Graph. 8	Systolischer Blutdruck	40
Graph. 9	Organfunktionsrate und Proteinurie	42
Graph. 10	Organfunktionsrate (Kaplan-Meier Kurve)	43
Graph. 11	Patientenüberleben (Kaplan- Meier Kurve)	44

I. Einleitung

1. Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz

Chronische Erkrankungen nehmen einen immer wichtigeren Stellenwert in unserem Gesundheitssystem ein. Mit der aktuellen demographischen Entwicklung der Bevölkerung und der immer besseren Therapie chronischer Erkrankungen werden auch kranke Menschen älter als vor Jahren.

Zu den chronisch verlaufenden Erkrankungen zählt auch die Niereninsuffizienz, die im Endstadium Dialysepflicht für den Patienten bedeutet. Die chronisch progrediente Niereninsuffizienz ist Folge einer Vielzahl von Erkrankungen, die zu einer dauerhaften Funktionseinschränkung führen (141).

Die verschiedenen Ursachen der Niereninsuffizienz, sowie die Anzahl der Patienten in der Nierenersatztherapie werden seit mehreren Jahren in Deutschland durch QuaSi-Niere erfasst. QuaSi-Niere dient der Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie (Dialyse und Nierentransplantation). Die Behandlungsumstände der Patienten in der Nierenersatztherapie werden ausgewertet. Ziel ist es, eine qualitativ hochwertige, patientengerechte Versorgung zu ermöglichen und diese ggf. noch weiter zu verbessern. Die Ursachen der Niereninsuffizienz in Deutschland sind in Abb.1 dargestellt (aus Quasi Niere 2004).

Als häufigste Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz im Erwachsenenalter in Deutschland gilt die diabetische Nephropathie, die ca. 35% der Fälle ausmacht. Ca. 25% sind durch eine (schlecht eingestellte) arterielle Hypertonie bedingt; andere Ursachen sind in 10 % der Patienten eine chronische Glomerulonephritis, in ~5 % eine interstitielle Nephritis/ Pyelonephritis und in 3% eine polyzystische Nephropathie; 1% der Patienten leiden unter einer Analgetika- Nephropathie und bei 6% ist die Niereninsuffizienz Folge einer anderen Systemerkrankungen oder Vaskulitis. In 15% der Fälle bleibt die Genese unklar (QuaSi Niere 2004), siehe Abb. 1.

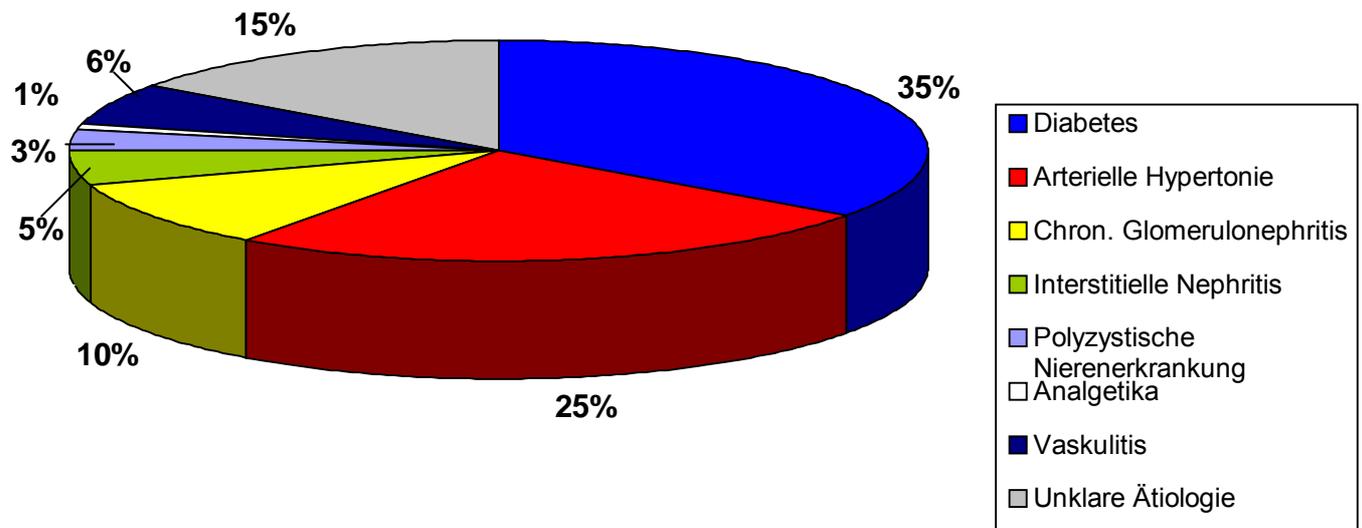


Abb.1 Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz in % in Deutschland (aus Quasi Niere 2004).

Folgen der terminalen Niereninsuffizienz sind verschiedene Symptome, die unter dem Begriff der Urämie zusammengefasst werden. Hierzu zählen Elektrolytentgleisungen, das Auftreten einer metabolischen Azidose, Ödembildung, die urämische Perikarditis und die urämische Polyneuropathie.

Bei terminaler Niereninsuffizienz muss ein Nierenersatzverfahren angewendet werden; Möglichkeiten eines Nierenersatzverfahrens stellen die Hämodialyse dar. Als Alternative steht die Peritonealdialyse zur Verfügung; ca. 95% der Patienten werden der Hämodialyse zugeführt (Quasi Niere 2005).

Zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz stellt die Nierentransplantation neben der Hämodialyse und der Peritonealdialyse heute ein etabliertes und weitgehend standardisiertes operatives Verfahren mit guten Langzeitergebnissen dar.

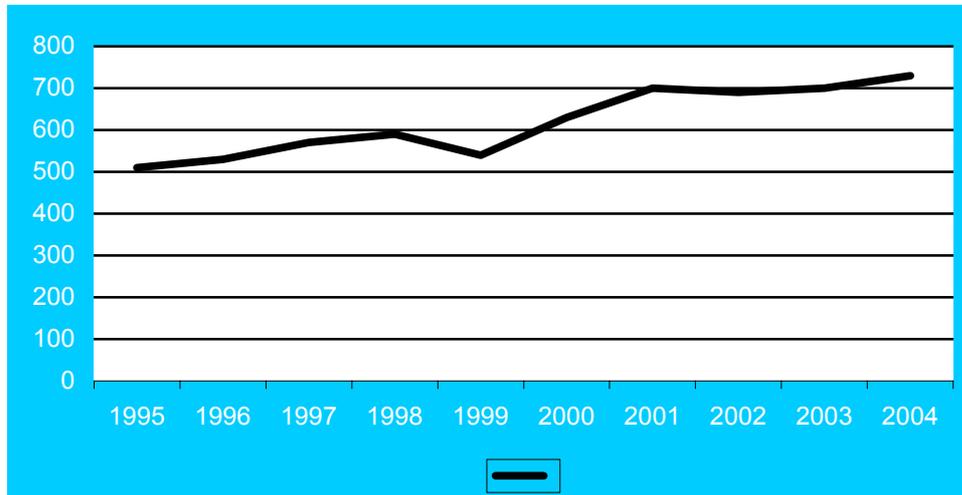
Die Nierentransplantation gilt als die beste Therapieoption zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz. In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine erfolgreiche Nierentransplantation die Morbidität und Mortalität senkt und somit einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur chronischen Dialysebehandlung aufweist. Dies gilt für jede Altersgruppe (170).

Während ein Patient, der von einem Nierenersatzverfahren abhängig ist, ein 5-Jahresüberleben von ca. 63% hat, haben nierentransplantierte Patienten ein 5-Jahresüberleben von ca. 81% (170).

Man unterscheidet zwischen der Transplantation von Cadavernieren und der Lebendnierenspende.

Einleitung

In Deutschland sind ca. 82.000 Patienten auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen. Die dialysepflichtige Niereninsuffizienz nimmt sowohl hinsichtlich Inzidenz als auch hinsichtlich Prävalenz zu. Die Prävalenz beträgt ca. 950 pro 1 Millionen Einwohner (Quasi Niere 2004).

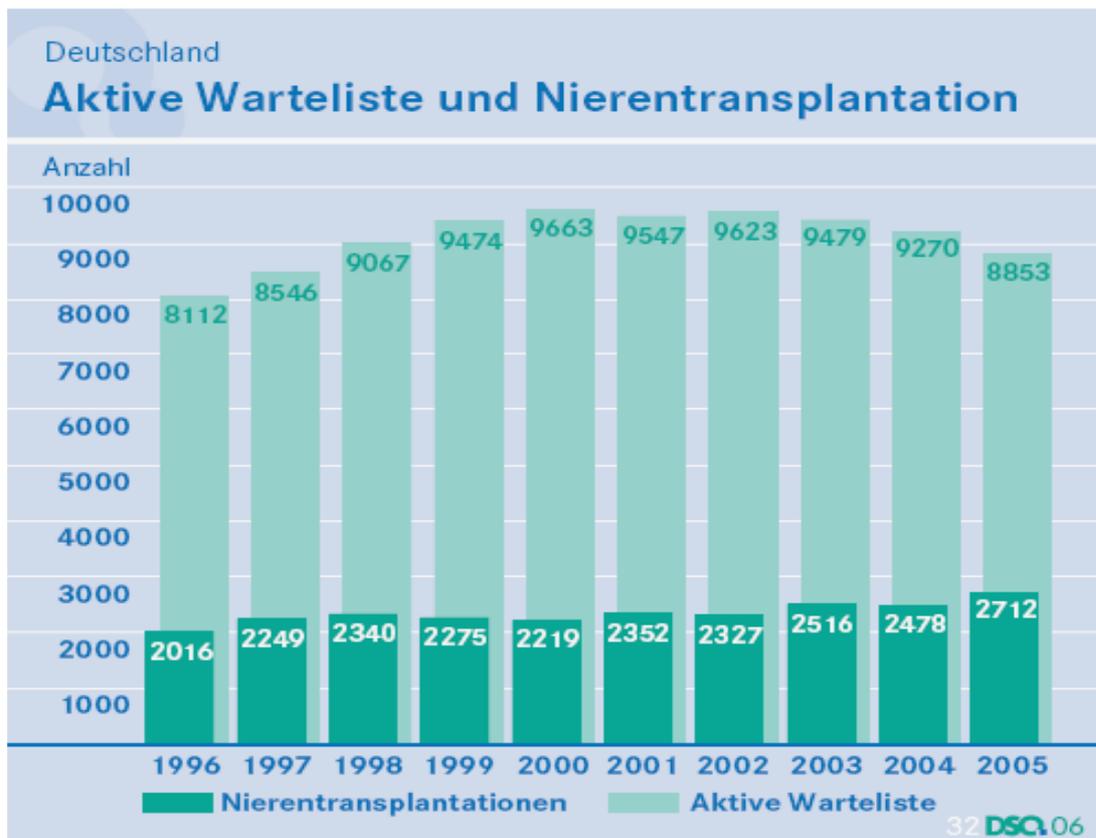


Graph. 1 Chronische Nierenersatztherapie 1995- 2004 in Deutschland pro 1 Millionen Einwohner aus.

Zurzeit warten in Deutschland ca. 10.000 dialysepflichtige Patienten bei der zentralen Vermittlungsstelle „Eurotransplant“ auf eine geeignete Spenderniere.

Im Gegensatz zu einer dramatischen Zunahme der Patienten, die seit 1995 auf der Warteliste registriert werden, ist die Anzahl der jährlich durchgeführten Nierentransplantationen in Deutschland konstant geblieben. Sie lag in den letzten Jahren bei 2200 - 2500/Jahr. Es zeigt sich ein deutliches Missverhältnis zwischen Organangebot und Organnachfrage, welches zu einer stetigen Zunahme der Wartezeit auf eine geeignete Spenderniere führt.

Im Jahr 2004 erhielten in Deutschland 2478 Patienten ein Nierentransplantat (QuaSi Niere 2005). Die mittlere Wartezeit auf ein Spenderorgan beträgt aktuell ca. 4,5 Jahre.



Graph. 2 Die Anzahl der Patienten auf der Warteliste nimmt zu, die Zahl der jährlich durchgeführten Transplantation bleibt stabil zwischen 2200- 2500 (aus DSO 2005).

Aufgrund des Organmangels kommt der Nierenlebenspende eine zunehmende Bedeutung zu. Die Zahl der Lebendnierentransplantationen hat in den vergangenen Jahren stetig zugenommen und betrug in Deutschland im Jahr 2004 16,3% (n = 382) aller Nierentransplantationen (Quasi Niere 2005). Die Vorteile einer Lebendnierenspende/-Transplantation liegen in der Planbarkeit des Eingriffes und in der vorzeitigen Einleitung einer immunsuppressiven Medikation. Zudem besteht die Möglichkeit der Durchführung einer präemptiven Nierentransplantation, d.h. eine Nierentransplantation vor Einleitung einer chronischen Nierenersatztherapie. Ein weiterer Vorteil ergibt sich durch eine kurze kalte Ischämiezeit; hierdurch kann die Inzidenz des akuten Nierenversagens nach Nierentransplantation deutlich gesenkt werden.

1.1. Historischer Rückblick auf die Nierentransplantation

Bis Mitte der 50iger Jahre waren Nierentransplantationen von Misserfolgen gekennzeichnet (59, 69). Bereits wenige Tage nach Transplantation scheiterte 1953 die erste Lebendnierentransplantation aufgrund eines thrombosierten/ abgestoßenen Organs (102).

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation gelang Murray in Boston im Jahr 1954 zwischen eineiigen Zwillingen. Das Organ war 8 Jahre lang funktionstüchtig. Postoperativ wurden keine Immunsuppressiva verwendet (108).

Obwohl sich die chirurgische Technik der Nierentransplantation in den folgenden Jahren stetig verbesserte, waren die längerfristigen Ergebnisse enttäuschend. Dies lag an dem geringen pathophysiologischen Verständnis für Abstoßungsreaktionen und an der limitierten zur Verfügung stehenden immunsuppressiven Therapie. Diese beschränkte sich in den 50iger Jahren auf eine Hochdosis- Ganzkörperbestrahlung.

1.2. Operative Technik

Die Transplantation der Niere erfolgt extraperitoneal in die linke oder rechte Fossa iliaca. Die Arteria renalis wird End- zu- Seit mit der Arteria iliaca communis oder externa, die Vena renalis wird End-zu- Seit mit der Vena iliaca communis oder externa anastomosiert; es wird eine extravesikale Ureterozystoneostomie mit Antirefluxplastik durchgeführt. In der Abbildung 2 ist ein operativer Situs nach Nierentransplantation gezeigt.

Es erfolgt keine routinemäßige Nephrektomie der Eigennieren, außer sie sind Ursache chronischer Infektionen, einer renalen Hypertonie oder sie zeigen eine ausgeprägte Hypertrophie (z.B. polycystische Nephropathie). Nieren bei Patienten mit polyzystischer Nephropathie können bis zu 40 cm groß und bis zu 8 kg schwer werden (54).

Einleitung

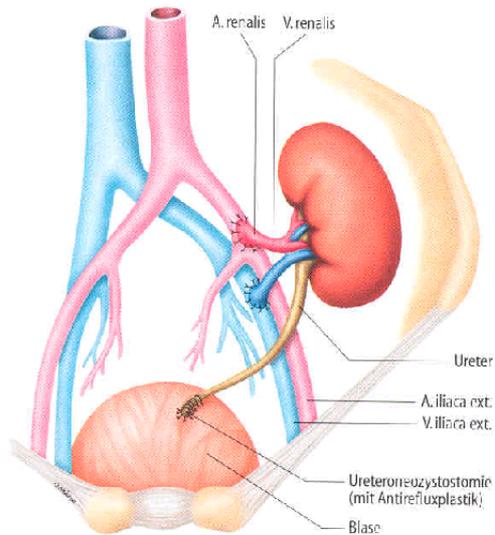


Abb. 2 Operativer Situs nach Nierentransplantation.

Transplantation einer Niere in die linke Fossa iliaca
(entnommen aus: Siewert)

1.3. Immunsuppressive Medikamente und ihre Nebenwirkungen

Die Übertragung eines soliden allogenen Organs erfordert eine lebenslange immunsuppressive Therapie. Primäres Ziel der immunsuppressiven Therapie ist die Verhinderung der akuten Abstoßung.

Anfang der 60iger Jahre wurden medikamentöse und biologische Verfahren zur Unterdrückung der Abstoßungsreaktion entwickelt. Hierzu zählten die Kortikosteroide. Sie wirken an verschiedenen Punkten der Immunkaskade, als Agonisten des zytosmatischen Glukokortikoidrezeptors inhibieren sie die Transkription der Gene proinflammatorischer Proteine.

1960 wurde Azathioprin, ein Antimetabolit entdeckt (40). Es ist ein Derivat des 6-Mercaptopurins, interferiert mit der DNA-Synthese und wirkt dadurch antiproliferativ. Über die Blockade der CD28-Kostimulation induziert es möglicherweise ein apoptotisches Signal (161). In den Jahren 1962 – 1982 bildete Azathioprin neben Kortikosteroiden die Basis der Immunsuppression nach Organtransplantation.

Seit 1978 wird der Calcineurin- Inhibitor Cyclosporin als Immunsuppressivum nach Nierentransplantation verwendet. In den späten 80iger Jahren kam Tacrolimus (Calcineurin- Inhibitor) dazu. Ab 1998 wurden weitere Präparate wie die monoklonalen IL-2-Rezeptorantikörper Daclizumab und Basiliximab zur Induktionsbehandlung/ Behandlungen akuter Abstoßungsreaktionen eingesetzt.

Einleitung

Seit 5 Jahren bzw. 12 Monaten sind in Deutschland die mTOR- Inhibitoren Sirolimus (Rapamune®) und Everolimus (Certican®) zugelassen. Sirolimus, wie auch dessen Derivat Everolimus hemmen die wachstumsfaktorabhängige Proliferation fast aller Zellen, d.h. sowohl von aktivierten immunkompetenten Zellen wie auch von mesenchymalen Zellen (143). Sirolimus wird in Deutschland nur zurückhaltend in der Initialtherapie eingesetzt, obwohl durch Synergismus mit den Calcineurininhibitoren Rejektionsraten von <10% dokumentiert sind (75). Allerdings kommt es zur Verstärkung der Calcineurininhibitor- assoziierten Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität und Hypertension. Da Sirolimus selber keine Nephrotoxizität aufweist und eine vergleichbare immunsuppressive Potenz wie die CNI besitzt, bietet sich eine Sirolimus-basierte Therapie bei CNI Unverträglichkeit oder Auftreten CNI assoziierter Nebenwirkungen an (39).

1.3.1. Basisimmunsuppression nach Substanzklassen und Wirkung

Substanzgruppe	Wirkstoff (Handelsname)	Wirkmechanismus
Glukokortikoide	Prednison (Decortin H®), Methylprednisolon (Urbason®)	-Reduktion der Lymphozytenproliferation, -Hemmung der Produktion von Zytokinen, Blockade von Entzündungsmediatoren -Apoptose von immunologischen Zellen
Calcineurininhibitoren	Ciclosporin A (Sandimmun ®) Tacrolimus (Prograf®)	Inhibition der T- Zellaktivierung und Proliferation durch Hemmung der IL 2 Synthese
Antimetaboliten	Mycophenolatmofetil (CellCept®), Mycophenolat- Natrium (Myfortic®) Azathioprin (Imurek®)	Inhibition der De- Novo- Purinsynthese und dadurch Lymphozytenproliferation Unspezifische Inhibition der T- Zellproliferation
Proliferationshemmer	Sirolimus (Rapamune ®) Everolimus (Certican®)	Blockade des Zellzyklus via m-TOR- Rezeptor, Inhibition der Wachstumsfaktor vermittelten Proliferation
Antikörper	OKT3 (Orthoclone®) Polyklonale Antilymphozytenantikörper ATG Fresenius ®) Daclizumab (Zenapax®) Basiliximab (Simulect®)	-Monoklonaler muriner anti - CD3 Antikörper -Antikörper gegen verschiedene Membranmoleküle von T- Lymphozyten -monoklonaler Antikörper gegen den IL2 Rezeptor, Inhibition der T- Lymphozytenproliferation

Tab. 1 Basisimmunsuppression nach Substanzklassen und Wirkung.

Einleitung

Die Aufgaben der Immunsuppression unterscheiden sich in den verschiedenen Phasen nach Transplantation und erfordern somit eine phasengerechte Adaptation. Unmittelbar nach Nierentransplantation ist eine intensivierete Immunsuppression und bei einem besonders hohen immunologischen Risiko auch eine Induktionstherapie notwendig. Ist in der Frühphase nach der Transplantation die Abstoßungsneigung kontrolliert, kann die Immunsuppression adaptiert werden und dann im weiteren Langzeitverlauf auf eine Erhaltungstherapie reduziert werden.

Zur Verfügung stehen heute Arzneistoffe unterschiedlicher Substanzklassen mit verschiedenen Wirkungsmechanismen (Tabelle 1, Abb. 2). Das Spektrum der heute zur Verfügung stehenden Substanzen ermöglicht außerdem eine risikoadaptierte, individualisierte immunsuppressive Therapie. Derzeit wird in Deutschland nach Nierentransplantation initial eine Kombinationstherapie bestehend aus einem Calcineurin- Inhibitor (Cyclosporin oder Tacrolimus), einem Glukokortikoid und der Mycophenolsäure (MPA) eingesetzt. Bei Patienten mit hohem immunologischen Risiko wurde zur Induktion zusätzlich ein monoklonaler Antikörper (z.B. IL-2- Rezeptor- Antikörper) eingesetzt (Tabelle 2).

In den letzten Jahren kamen neue Immunsuppressiva wie die mTOR- Inhibitoren (Sirolimus und Everolimus) auf den Markt, die die ursprüngliche Therapie ergänzen bzw. ersetzen.

Einleitung

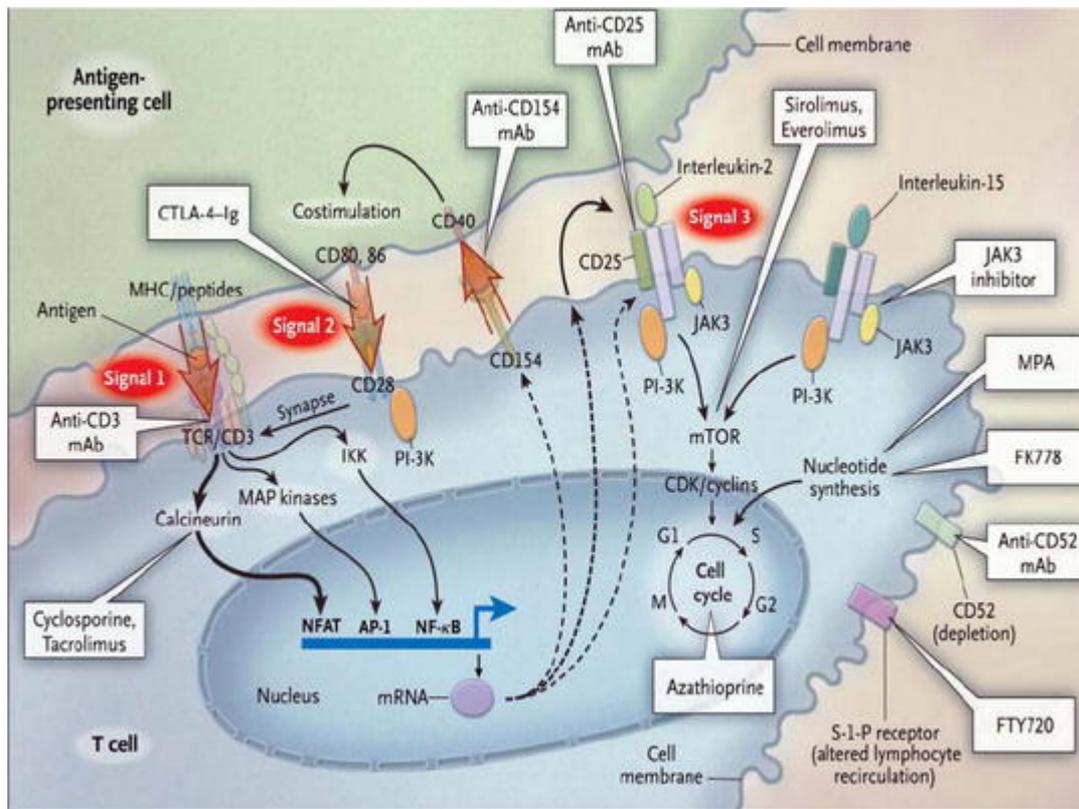


Abb.3 Interaktion zwischen einer T-Zelle und antigenpräsentierender Zelle sowie Pfade der Immunaktivierung und deren medikamentöse Beeinflussung (aus: Halloran, 2004, 58)

Ein Beispiel eines immunsuppressiven Therapieschemas in Abhängigkeit vom immunologischen Risikoprofil zeigt Tabelle 2.

Immunologisches Risiko	Konstellation	Immunsuppressive Therapie
Niedrig	-Ersttransplantation -Retransplantation ohne Risikofaktoren -Lebendspende \leq 3 Mismatches	Cyclosporin A + Mycophenolsäure + Steroide
Hoch	-Hoher PRA Titer $>30\%$ -Lebendspende $>$ 3 Mismatches -Re- Transplantation mit Risikofaktoren: Verlust des 1. Transplantates durch akute Rejektion	Tacrolimus + Mycophenolsäure + Steroide

Sehr hoch	-Lebendspende (6 Mismatches)	IL-2- Rezeptor –Antikörper + Calcineurininhibitor + Mycophenolsäure + Steroide
-----------	------------------------------	--

Tabelle 2. Immunsuppressives Therapieprotokoll in Abhängigkeit vom immunologischen Risikoprofil. Mycophenolsäure, entweder als MMF (Mycophenolatmofetil, CellCept®) oder als EC-MPS (mikroverkapseltes Mycophenolatnatrium, Myfortic®); CsA Cyclosporin A (Sandimmun optoral®); Tacrolimus (Prograf®); *IL-2R-Antikörper* Basiliximab (Simulect®) oder Daclizumab, (Zenapax®), Calcineurin- Inhibitor (Cyclosporin A oder Tacrolimus).

1.3.2. Nebenwirkungen der Immunsuppressiva

Zu den Nebenwirkungen oder negativen Folgen einer allgemeinen Immunsuppression zählen neben Tumorinduktion und Infektionsneigung (Cytomegalievirus, Epstein-Barrvirus, Parvovirus B19, Humanes Herpesvirus 6, BK-Polyomavirus), spezifische nicht- immunologische Nebenwirkungen der einzelnen Immunsuppressiva wie arterielle Hypertonie, Nephrotoxizität, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie (Tab. 3).

Die spezifischen Nebenwirkungen der einzelnen Immunsuppressiva sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

	Steroide	Cs A	Tacrolimus	Mycophenolsäure	Sirolimus
Nephrotoxizität	-	+++	+++	-	-
Neurotoxizität	+	++	+++	-	-
Hypertonie	+++	+++	++	-	-
Hyperlipidämie	++	++	+	-	+++
Diabetes mellitus	+++	+	+++	-	-
Hepatotoxizität	-	+	+	-	+
Gingivahyperplasie	-	++	-	-	-

Tabelle 3. Spezifische Nebenwirkungsprofile der zugelassenen Immunsuppressiva. Sirolimus/ Everolimus, CsA Cyclosporin A; *MPA* Mycophenolat, Tacrolimus und Steroide.

1.4. Langzeitprognose nach Nierentransplantation

Die mittlere Organfunktionsdauer beträgt für Cadavernierentransplantationen ca. 7- 10 Jahre, für nichtverwandte Lebendtransplantationen liegt sie bei ~ 12 Jahren und für Lebendnierentransplantationen zwischen Verwandten ~15 Jahre (115). Insgesamt haben nach 10 Jahren noch 50% der Patienten nach primär erfolgreicher Nierentransplantation eine ausreichende Organfunktion.

Form der Nierentransplantation	1- Jahres- überleben [%]	5- Jahres- überleben [%]
Verwandten- Lebend- Transplantation	97	90
Lebendtransplantation nicht blutsverwandter Spender	96	84
Cadavernierentransplantation	94	81

Tab.4 Übersicht über Patientenüberleben abhängig von der Transplantationsmodalität

Die Patienten- als auch die Transplantatüberlebensraten sind nach 1- und 5- Jahren für die Lebendtransplantationen im Vergleich zur Cadavernierentransplantation etwas günstiger.

Form der Transplantation	Funktionierende Transplantate nach 1 Jahr[%]	Funktionierende Transplantate nach 5 Jahren [%]
Verwandten- Lebend- Transplantation	97	88
Lebendtransplantation nicht blutsverwandter Spender	93	80
Cadavernierentransplantation	85	75

Tab. 5 Übersicht über Organfunktion abhängig vom Verwandtschaftsgrad.

Eine gute Transplantatfunktion weisen 1 Jahr nach Transplantation 97% der Patienten nach Verwandten- Lebendtransplantation auf, 93% nach nichtverwandten und 85% nach Cadavernierentransplantation. Nach 5 Jahren sinkt der Prozentsatz entsprechend auf 88% in der Gruppe der Verwandten- Lebendtransplantation, auf 80% bei den nichtverwandt lebendtransplantierten Empfängern und auf 75% bei den allogenen Cadavernierenempfängern.

1.5. Langzeitprobleme nach Nierentransplantation

1.5.1. Akute Abstoßung

Körperfremde Zellen werden vom Immunsystem des Organempfängers erkannt. Nach Transplantation von Fremdgewebe ist eine dauerhafte immunsuppressive Therapie notwendig, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern. Hierfür stehen verschiedene Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung (Tabelle 1). Akute

Einleitung

Abstoßungsreaktionen gegen das transplantierte Organ stellen eine gefürchtete Komplikation dar und gelten als ein entscheidender Faktor hinsichtlich der Langzeitfunktion. In den letzten 10 Jahren konnte mit der Einführung neuer Immunsuppressiva die Rate akuter Abstoßungsreaktionen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation signifikant von ~ 50% auf ca. 20–30% reduziert werden (50).

Klinisch sind ein schnelles Erkennen der Abstoßungsreaktion sowie die Abgrenzung gegen nicht abstoßungsbedingte Veränderungen für die entsprechende Therapie von entscheidender Bedeutung. Als akute Abstoßung werden alle Zeichen einer spezifisch gegen die Transplantat-antigene gerichteten Immunreaktion bezeichnet, die im Zeitraum von mehreren Tagen und bis ca. 6 Monate nach Transplantation auftreten. Sie gehen mit einer akut aufgetretenen Verschlechterung der Transplantatfunktion einher (120, 121). Die Diagnose wird klinisch gestellt und durch eine Transplantatbiopsie gesichert.

Klinisch zeigt sich ein Rückgang der Urinproduktion, laborchemisch ein Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum (4, 44, 97). Weitere unspezifische Kriterien sind ein Druckschmerz über dem Transplantat und Fieber.

Die Morphologie der akuten Abstoßung ist vielfältig und weist neben abstoßungsbedingten Veränderungen, nicht abstoßungsbedingte Veränderungen auf. Um die histologischen Veränderungen der Abstoßungsreaktion zu klassifizieren, hat sich die Banff- Klassifikation von 1997 etabliert (129).

Die Banff- Klassifikation orientiert sich an den interstitiellen Veränderungen. Als morphologisches Korrelat lassen sich ausgeprägte zelluläre Infiltrate (T-Zellen und Makrophagen), sowie ödematöse und nekrotische Veränderungen im Transplantat nachweisen (Abb. 8). Man unterscheidet akute interstitielle, vaskuläre oder glomeruläre Abstoßungen.

Neben den morphologischen Kriterien unterteilt man Abstoßungsreaktionen nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens nach Transplantation in hyperakute, akute und chronische Abstoßungsreaktionen.

Eine hyperakute Abstoßungsreaktion tritt innerhalb von Minuten bis Tagen nach der Transplantation auf. Dies beruht auf bereits vor der Organtransplantation zirkulierenden Antikörpern, die gegen das Transplantatgewebe gerichtet sind. Derartige Antikörper beruhen auf einer Vorsensibilisierung durch Bluttransfusionen, Schwangerschaften oder ein vorangegangenes Transplantat bzw. eine zuvor stattgehabte Abstoßungsreaktion. Dadurch wird eine humorale Antikörper- vermittelte Typ III- Immunreaktion ausgelöst.

Einleitung

Eine hyperakute Abstoßung kann durch eine sogenannte Kreuztestung (Cross- Match) vorausgesagt werden, die vor jeder Transplantation standardisiert erfolgt. Zur Bestimmung panel-reaktiver Antikörper (PRA), d.h. empfängereigener komplementbindender zytotoxischer Antikörper gegen körperfremde Leukozyten, wird das Empfängerserum mittels standardisierter Testseren und Komplementlösung auf einen potentiellen Grad einer Zytolyse untersucht. Als Maß der Sensibilisierung wird hierbei das Niveau des Antikörpersuchtestes (Panel- reaktiver Antikörper, PRA) angegeben. Die Angabe erfolgt in (%), wobei 0 % keine, 100 % eine komplette Zytolyse der Fremdleukozyten bedeutet. Ein positives Crossmatch ist eine Kontraindikation für eine Transplantation.

Eine akute Abstoßung beruht auf einer Aktivierung von T-Lymphozyten (Typ IV Immunreaktion). Sie tritt nach Tagen bis Wochen nach der Transplantation auf. Meist zeigen sich unspezifische Krankheitssymptome wie Fieber, Druckschmerz in der Transplantatgegend, sowie ein Anstieg der Nierenretentionsparameter (Abb. 4).

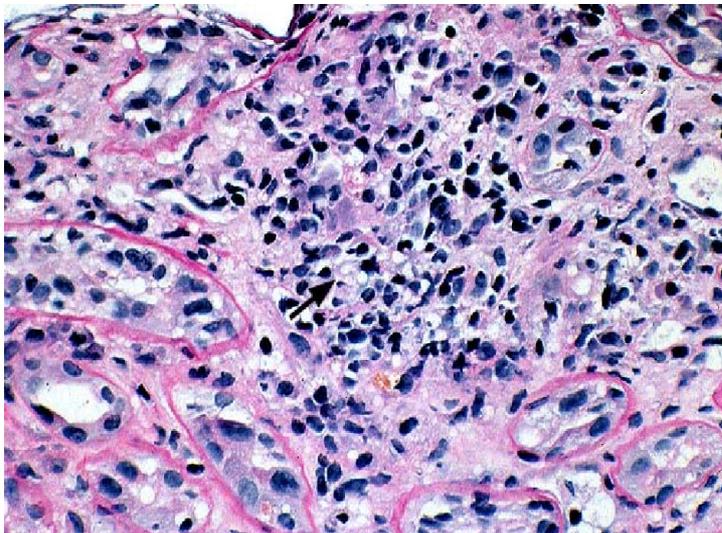


Abb. 4 Mittelschwere akute Abstoßung eines Nierentransplantats
Zahlreiche Lymphozyten (Pfeil), Verdickung der Tubuli.

Als chronische Abstoßung wird eine langsam progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion, neben einer arteriellen Hypertonie und dem Auftreten einer Proteinurie bezeichnet (120). Ätiologie und Pathogenese sind bisher nur unvollständig bekannt. Im Folgenden soll auf die chronische Abstoßung genauer eingegangen werden.

1.5.2. Chronische Transplantatabstoßung

Seit der Einführung von Cyclosporin A in den 80iger Jahren konnte eine signifikante Verbesserung der Kurzzeitüberlebensraten nach allogener Nierentransplantation von bisher 60% auf 80-90% erzielt werden (61, 101); trotz der Tendenz, ältere und vorgeschädigte Organe für die Transplantation zu verwenden. Durch verbesserte immunsuppressive Regime konnte zwar das Auftreten akuter Abstoßungen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation verringert werden (3). Die Langzeitfunktionsrate und das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Transplantatabstoßung der allogenen Spenderorgane konnte, trotz erheblicher Fortschritte im Verständnis immunbiologischer Vorgänge und verbesserter immunsuppressiver Therapiestrategien bisher nicht wesentlich beeinflusst werden (55, 100, 160).

Verantwortlich hierfür ist ein Prozess der als chronische Transplantatabstoßung bezeichnet wird. Für einen späten Verlust der transplantierten Organe stellt dabei die chronische Transplantatabstoßung mit einer Inzidenz von 3 – 5 % pro Jahr die Hauptursache dar (25, 116).

Histologisch stellte sich die chronische Abstoßung der Niere durch interstitielle Fibrose, Infiltration von Entzündungszellen, tubulärer Atrophie, Glomerulosklerose und Intimafibrose mit konsekutiver Obliteration kleiner Gefäße dar. Durch die daraus resultierende Minderperfusion kommt es zu einem schleichenden Parenchymverlust mit progressiver interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie (52), siehe Abb. 6, Abb. 7.

Anhand der Banff- Klassifikation von 1997 wird die chronische Abstoßungsreaktion nach histopathologischen Kriterien in 3 Stadien eingeteilt. Einteilungskriterien stellen das Ausmaß der interstitiellen Fibrose und der Tubulusatrophie dar (Tab. 4, Abb.6, 129).

Klinisch lassen sich eine langsam progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion, neben einer arteriellen Hypertonie und dem Auftreten einer Proteinurie nachweisen (120, 121).

1.5.3. Einflußfaktoren auf die chronische Transplantatabstoßung

Während klinische und morphologische Veränderungen der chronischen Transplantatabstoßung gut charakterisiert sind, ist bislang deren Ätiologie und

Einleitung

Pathogenese nur unvollständig bekannt. Die chronische Abstoßung ist im Gegensatz zur akuten Abstoßung bisher medikamentös nicht zu beeinflussen. Dabei wirken sich Prozesse vor allem innerhalb der ersten Wochen nach Transplantation auf die Entwicklung einer chronischen Abstoßung aus.

In einer Reihe experimenteller und klinischer Untersuchungen wurden verschiedene Mechanismen, Risikofaktoren sowie Therapieoptionen untersucht, die an der Entwicklung des chronischen Transplantatversagens beteiligt sind. Diese Studien belegen, dass dem chronischen Transplantatversagen ein multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt. Als ätiologische Mechanismen können immunologische von nicht-immunologischen Faktoren unterschieden werden (13, 96, 164).

Als immunologische Faktoren spielen insbesondere akute Abstoßungsreaktionen, neben mangelnder Übereinstimmung im HLA- System und einer unzureichenden Immunsuppression für den Langzeitverlauf eine bedeutende Rolle (33, 96, 147). Die Bedeutung alloantigen- abhängiger Faktoren wird daran deutlich, dass beim Menschen aufgrund mangelnder Übereinstimmung im HLA- System das Risiko für akute und chronische Abstoßungen erhöht ist (115).

Zu den nicht- immunologischen Mechanismen gehören neben der kalten Ischämiezeit, Reperfusionsschäden und CMV-Infektionen/ Reaktivierungen (13, 163). Weitere Parameter, die zur Entwicklung des chronischen Transplantatversagens beitragen, stellen kardiovaskuläre Risikofaktoren wie eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie dar. Die Auswirkungen dieser Parameter auf das Transplantatüberleben sind sehr viel schwerwiegender, wenn zusätzlich akute Abstoßungsepisoden auftreten (79).

In vielen verschiedenen klinischen Studien konnte der Einfluß unspezifischer Faktoren auf den Verlauf der chronischen Abstoßungsreaktion gezeigt werden (164, 113). Dabei spielt neben der Vorbelastung des Organs (Alter, Geschlecht, Diskrepanz zwischen Spender- und Empfängergröße, Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertension und Hyperlipidämie, Infektionen, Hirntod bzw. Trauma bei Kadavernierenspende und Medikamententoxizität) vor allem auch die Schädigung des Organs durch Ischämie und Reperfusion während des Transports zum Empfänger und der anschließenden Implantation eine wichtige Rolle (57, 88).

In mehreren neueren Studien wurde die Nierenfunktion 1 Jahr nach Transplantation als wichtiger Prädiktor hinsichtlich der Langzeitorganfunktion identifiziert (49, 61, 62).

Inwieweit eine arterielle Hypertonie und eine Proteinurie Einfluss auf die Entwicklung eines chronischen Transplantatversagens haben, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1.5.3.1. Verzögerte Transplantatfunktion („Delayed Graft Function“)

Eine häufige Komplikation in den ersten Tagen postoperativ ist das Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion („delayed graft function“) (112, 136). Eine verzögerte Transplantatfunktion geht mit einem verzögerten Abfall der Kreatininkonzentration im Serum einher bis hin zur Oligurie/Anurie. Dies bedeutet die Notwendigkeit von Dialysebehandlungen bis zu 10 Tage nach der Transplantation. Die Inzidenz liegt bei etwa 20-30 % (136). Zu den Hauptursachen für das Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion zählen die Schädigung durch Ischämie/Reperfusion und der Hirntod des Spenders. In der Mehrzahl der Fälle zeigt sich histologisch das Bild der akuten Tubulusnekrose.

Die verzögerte Transplantatfunktion ist mit einer erhöhten Inzidenz akuter Abstoßungen assoziiert. Das kombinierte Auftreten von verzögerter Transplantatfunktion und akuter Abstoßung impliziert deutlich schlechtere Überlebensraten des Transplantates (112, 136).

1.5.3.2. Chronische Transplantatnephropathie

Das histologische und klinische Bild der chronischen Abstoßung zeigt deutliche Ähnlichkeiten mit den physiologischen Alterungsprozessen in der Niere. Dabei stehen die fortschreitende tubuläre Atrophie, interstitielle Fibrose sowie die Verdickung und Fibrosierung der Intima in den Arterien entsprechend den Kriterien der Banff-Klassifikation im Vordergrund (129). Weil der Begriff „Rejektion“ diesen Vorgängen nur unzureichend gerecht wird und die Vorgänge bei der chronischen Abstoßung eher einem beschleunigten Alterungsprozess ähneln, löst zunehmend der Begriff „chronic allograft nephropathy“ den Terminus „chronische Rejektion“ ab (57). Wie groß der Anteil unspezifischer Schädigung im Vergleich zu spezifischer immunologischer Abstoßung bei der Progression von chronischen Transplantatnephropathie (CAN) ist, lässt sich nur schwer abschätzen. Unter den unspezifischen Faktoren für die Entstehung der chronischen Transplantatnephropathie ist insbesondere das Alter des Spenders von

Einleitung

zunehmender Bedeutung. Wegen des hohen Bedarfs und der geringen Verfügbarkeit an Organen ist das Durchschnittsalter der Spender in den letzten Jahren deutlich angestiegen. Viele der Organe älterer Spender weisen schon zum Zeitpunkt der Organübertragung histologische Merkmale von CAN auf (57).

Zahlreiche klinische Studien konnten zeigen, dass sowohl immunologische wie auch unspezifische Faktoren das Langzeitüberleben des Transplantats entscheidend beeinflussen. Dabei gelten unter den immunologischen Parametern an erster Stelle das Auftreten akuter Abstoßungen und das Vorhandensein hochreaktiver lymphozytotoxischer Antikörper (= „panel reactive antibodies“, PRA) als prognostisch ungünstig (9). Außerdem beeinflusst eine schlechte HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger die Prognose negativ (65). Unter den nicht- immunologischen Faktoren führen lange kalte Ischämiezeiten und hohes Spenderalter zu deutlich schlechteren Langzeitprognosen (31, 157).

Ausmaß und Wechselwirkung von Alloantigen- abhängigen und –unabhängigen Einflüssen in der akuten Phase nach der Transplantation sind bisher allerdings noch weitgehend ungeklärt, weil Protokollbiopsien während der ersten Woche nicht standardmäßig durchgeführt werden, um das Organ und den Empfänger nicht zu gefährden. Die bislang im Tierexperiment gewonnenen Daten sind für eine genaue Einschätzung der beteiligten Faktoren während der Frühphase nach dem Eingriff nicht ausreichend.

Schweregrad	Histologie
Grad I:	Zeichen einer geringgradigen chronischen Ischämie mit leichter Transplantat- Glomerulopathie: <ul style="list-style-type: none">• geringe interstitielle Fibrose• geringe tubuläre Atrophie
Grad II	Zeichen einer mäßigen chronischen Ischämie mit mäßiger Transplantat- Glomerulopathie: <ul style="list-style-type: none">• mäßige interstitielle Fibrose• mäßige tubuläre Atrophie
Grad III	Zeichen einer schweren chronischen Ischämie mit schwerer Transplantat- Glomerulopathie: <ul style="list-style-type: none">• ausgedehnte interstitielle Fibrose• tubuläre Atrophie

Tab.6 Gradeinteilung der chronischen Abstoßung anhand der Banff- Klassifikation 1997

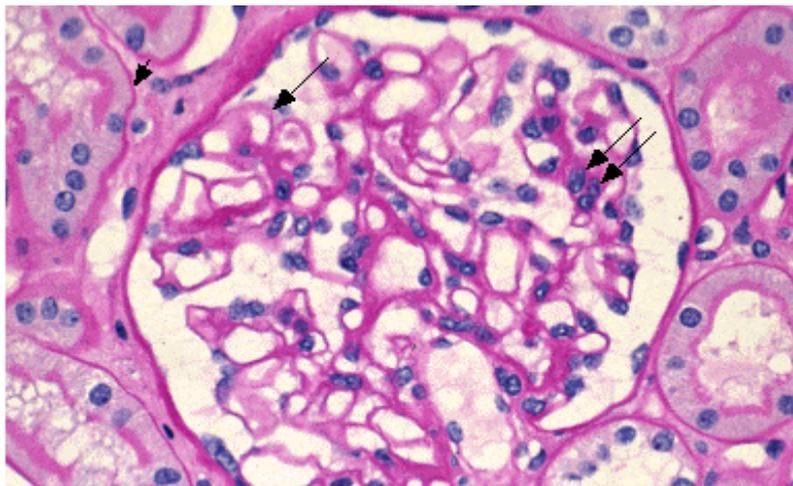


Abb. 5 Normales Glomerulum, Niere

PAS Färbung, 400x

Die Kapillarwände (lange Pfeile) haben die gleiche Dicke wie die Tubuluswand (kurzer Pfeil).

Am normalen Glomerulum unterscheidet man den Kapillarknäuel, Glomerulus, die Bowman- Kapsel und den Gefäßpol (Abb 5). Im Vergleich dazu sieht man bei einer chronischen Transplantatglomerulopathie ein verbreitertes Mesangium und verdickte Kapillarwände mit Doppelkontur (Abb. 6). Bei einer vaskulären Abstoßung kommt es zu einer zunehmenden Verdickung der Intima durch Fibrosierung.

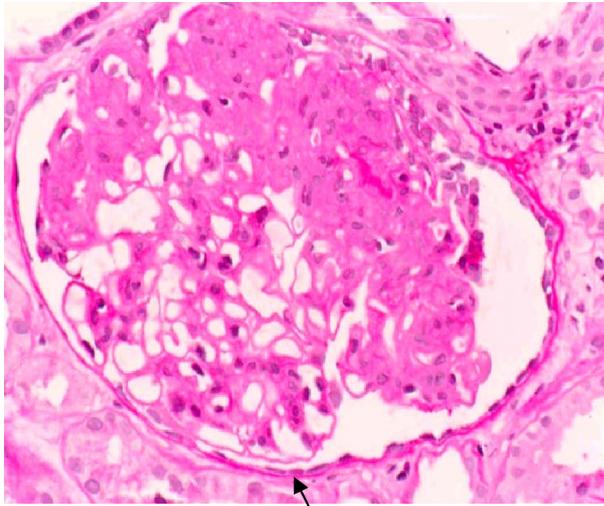


Abb. 6 Chronische Transplantat-Glomerulopathie, Niere

HE-Färbung, 400x. Verbreitertes Mesangium, verdickte Kapillarwände (Pfeil) mit Doppelkontur.

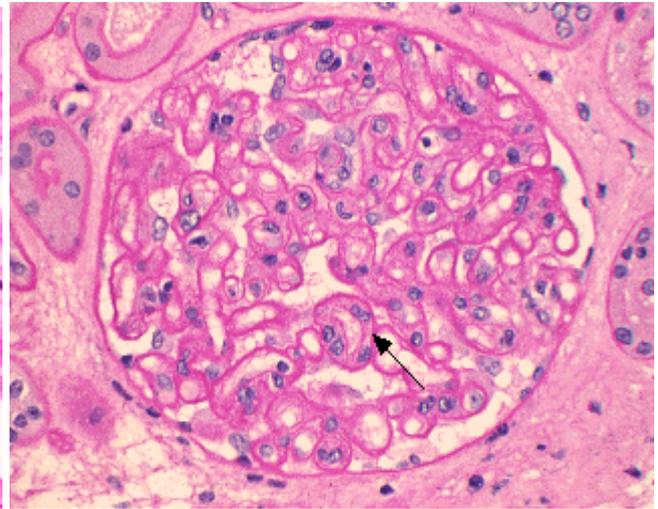


Abb. 7 Chronische Transplantatnephropathie, Niere. 2 Jahre nach Transplantation.

PAS Färbung 400x.

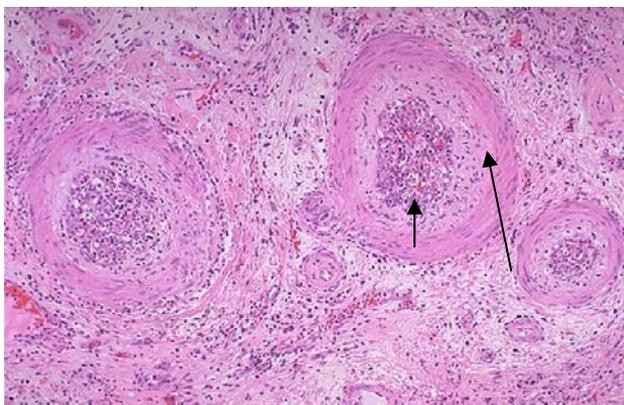


Abb. 8 Chronische vaskuläre Rejektion, Niere

Das Gefäßlumen ist durch Fibrosierung der Intima obliteriert (Pfeil). Entzündliches Infiltrat (kurzer Pfeil). HE Färbung 250x

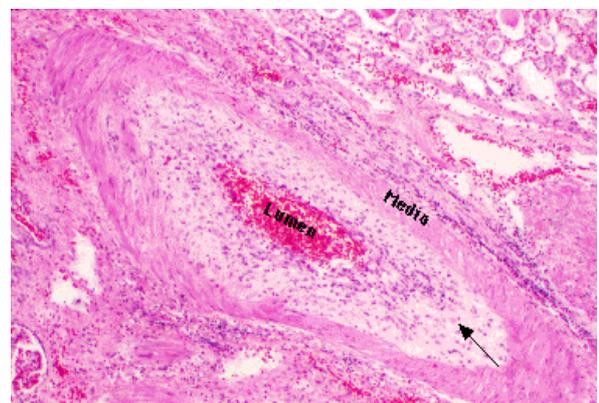


Abb. 9 Chronische vaskuläre Rejektion, Niere

Verdickung der Intima durch Fibrosierung. Das Gefäßlumen ist obliteriert. HE-Färbung, 250x

Die unterschiedlichen Ursachen für die chronische Transplantatabstoßung sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Einleitung

	Ursachen des chronischen Funktionsverlustes
Immunologisch	<ul style="list-style-type: none">• akute Abstoßung• Infektionen• mangelnde Übereinstimmung im HLA-System• suboptimale Immunsuppression mit einer Cyclosporin-Dosis <5mg/kg/Tag nach 1 Jahr
Nicht immunologisch	<ul style="list-style-type: none">• arterielle Hypertonie• CMV Infektion/ Reaktivierung• ischämische Schädigung des Transplantates durch eine lange kalte Ischämiezeit > 19- 21 Stunden• Medikamententoxizität

Tab.7 Ursachen des Funktionsverlustes nach Nierentransplantation: die häufigste Ursache stellt die akute Abstoßung dar (4).

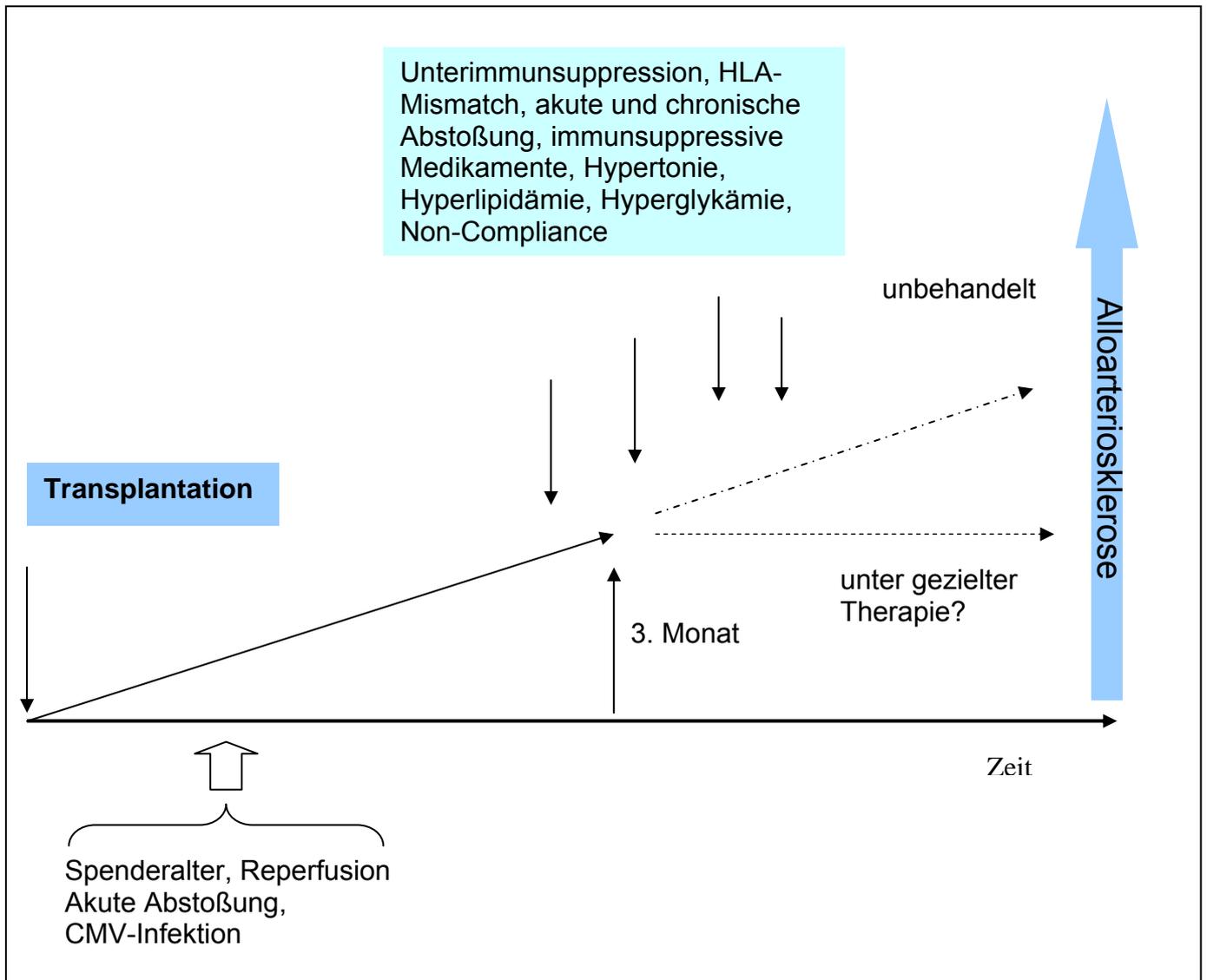


Abb.10. Antigenabhängige und unabhängige Risikofaktoren bei der Entwicklung der chronischen Transplantatdysfunktion. Spezifische und unspezifische Ereignisse innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation haben entscheidenden Einfluß auf die Langzeitprognose. Danach beeinflussen chronisch-kontinuierliche Vorgänge wie z.B. Toxizität durch Immunsuppressiva, Hypertonie, Hyperlipidämie und akute Abstoßungen das Langzeitüberleben.

Eine effektive Therapie der chronischen Transplantatabstoßung ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht verfügbar.

Umso wichtiger ist daher eine optimale Nachbetreuung, die die Funktion der transplantierten Organe langfristig sichert (67, 18, 164), auch vor dem Hintergrund des bereits bestehenden Organmangels ist.

1.5.3.3. Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie ist eine häufige Komplikation nach Nierentransplantation (36). Die Inzidenz der arteriellen Hypertonie nach Nierentransplantation hat durch Einführung der Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A und Tacrolimus) deutlich von vormals ca. 50% auf 70- 90% seit Einführung von Cyclosporin A zugenommen (47, 36, 37, 38, 158, 165, 172).

Von einer arteriellen Hypertonie spricht man definitionsgemäß bei Blutdruckwerten >130/ 85 mmHg. In >90% der Fälle ist die Ursache der arteriellen Hypertonie nicht bekannt. Man spricht von einer essentiellen Hypertonie.

Vergleichbar bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen führt eine arterielle Hypertonie bei nierentransplantierten Patienten zu einem weiteren Fortschreiten der Niereninsuffizienz und der Entwicklung einer Proteinurie (43, 106, 109, 131). Zusätzlich gilt die arterielle Hypertonie als ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse (83). Diese stellen bei nierentransplantierten Patienten neben Infektionen die häufigste Todesursache dar (1).

Viele verschiedene Faktoren, auch in Kombination, tragen zur Entwicklung einer arteriellen Hypertonie nach Nierentransplantation bei:

- eine vorbestehende arterielle Hypertonie (15, 123, 127)
- die chronische Abstoßung
- die immunsuppressive Medikation wie z.B. Cyclosporin A, Steroide und Tacrolimus (35, 66).
- renovaskuläre Erkrankungen bei Stenose der Transplantatnierenarterie.
Bei 1- 12% der Patienten ist eine Stenose der Transplantatnierenarterie Ursache für eine arterielle Hypertonie nach Nierentransplantation (46, 84, 145).
- renoparenchymatöse Erkrankungen (z.B. rezidivierende Grunderkrankung: Glomerulonephritis, diabetische Glomerulosklerose, Pyelonephritis)
- durch verbliebene Eigennieren induzierte Hypertonie (26)
- männliches Geschlecht (77, 123) und
- afrikanische Amerikaner (32),

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass eine arterielle Hypertonie als ein bedeutender Risikofaktor für die Langzeitüberlebensrate nach Nierentransplantation

Einleitung

(107), für die Entwicklung des chronischen Transplantatversagens und die Langzeitorganfunktionsrate gilt (32, 79, 115, 137, 138).

Ein weiterer wichtiger Parameter für die Entwicklung eines chronischen Transplantatversagens stellt die Proteinurie dar (48, 134).

In der aktuellen Literatur werden eine Vielzahl unterschiedlichster, sowohl immunologischer als auch nicht- immunologischer Faktoren auf die Transplantatüberlebensprognose kontrovers diskutiert (121, 157).

Die vorliegende Untersuchung soll deshalb zur Frage der prognostischen Bedeutung der einzelnen Faktoren Stellung nehmen. Dazu zählen die Grunderkrankung des Empfängers, das Geschlecht, das HLA- Match, die kalte Ischämiezeit, Anzahl postoperativer Dialysen, der Blutdruck und die Proteinurie.

Inwieweit eine arterielle Hypertonie und eine Proteinurie Einfluss auf die Entwicklung eines chronischen Transplantatversagens und die Langzeitfunktionsrate haben, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Die unterschiedlichen Faktoren werden dabei mittels univariater Analyse einzeln betrachtet, ihre Abhängigkeit und Wertigkeit durch eine multivariate Analyse (MANOVA) erfasst.

Formulierung der Aufgabenstellung

Da im Hinblick auf die Verbesserung der Langzeitfunktionsraten unterschiedliche Risikofaktoren identifiziert werden konnten, soll in der vorliegenden Arbeit unter dem Aspekt der Optimierung die Blutdruckeinstellung betrachtet werden.

- Welche Risikofaktoren/ -marker können für das chronische Transplantatversagen beim Nierentransplantat identifiziert werden?
- Welchen Einfluß hat der Blutdruck auf das Entstehen eines chronischen Transplantatversagens?

Einleitung

- Kann ein optimaler Blutdruck für Patienten nach Nierentransplantation definiert werden und hat dies positiven Einfluß auf die Funktion des Transplantats?

Konzeption der Untersuchung

Zu dieser Studienprojektierung führten folgende Überlegungen:

1. Trotz der Verbesserung der immunsuppressiven Therapie und der damit verbundenen Verbesserung der 1- Jahres Organfunktionsraten konnte die Langzeitfunktionsrate bisher nicht wesentlich verbessert werden.
2. Neuere Studienergebnisse zeigen, dass das Auftreten einer Proteinurie nach Transplantation die Langzeitfunktionsrate senkt. Ziel dieser Teiluntersuchung ist es, herauszufinden, welchen Einfluß eine Proteinurie auf die Langzeitfunktionsdauer des Transplantates hat.

II. Material und Methoden

2. Studiendesign

Es erfolgte eine retrospektive Untersuchung anhand der Patientenakte des Transplantationszentrums des Universitätsklinikums Tübingen. Untersucht wurden Patienten, bei denen am Universitätsklinikum Tübingen zwischen dem 1.1.1995 und 5.7.2000 primär erfolgreich entweder eine Kadavernieren-, eine Lebendnieren- oder eine kombinierte Nieren- und Pankreas-Transplantation durchgeführt wurde.

Alle Patienten stellten sich in diesem Zeitraum in den ersten 6 Monaten nach der Transplantation monatlich, danach alle 3 Monate zur Kontrolluntersuchung am Universitätsklinikum vor. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis zum 31.12.2000.

Ziel der Untersuchung war die Verlaufsbeobachtung nach Nierentransplantation, um herauszufinden, welche Faktoren Einfluss auf die Funktion des Transplantats und die Patientenüberlebenszeit haben.

Besonderes Augenmerk wurde bei den Kontrolluntersuchungen auf die Blutdruckwerte, die Nierenretentionsparameter, eine Proteinurie, die antihypertensive Therapie und aufgetretene Abstoßungsreaktionen gelegt.

2.1. Patientencharakteristik

Bei 214 Erwachsenen (137 Männer, 77 Frauen) wurde im Universitätsklinikum Tübingen zwischen dem 1.1.1995 und 5.7.2000 primär erfolgreich entweder eine Kadavernieren-, eine Lebendnieren- oder eine kombinierte Niere- Pankreas-Transplantation durchgeführt.

Bei 204 Patienten wurde eine Cadavernierenspende durchgeführt; davon bei 49 Patienten eine kombinierte Niere- Pankreastransplantation. Bei 10 Patienten (5%) erfolgte eine Lebendnierenspende.

Aufgrund nicht vollständiger Daten über die Kontrollbesuche, konnten von den 214 Patienten nur 129 Patienten (90 Männer, 39 Frauen) in die Auswertung einbezogen werden.

2.2. Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte aus den Krankenakten anhand eines hierfür ausgearbeiteten Evaluationsbogens. Folgende Parameter wie z.B. Blutdruckwerte, Kreatininkonzentration, Proteinurie, Immunsuppression, antihypertensive Therapie

wurden dafür erfasst (Tab. 6). Diese Parameter wurden zum Zeitpunkt der Operation, nach 6, 12 sowie 24 Monaten erfasst.

Stellte sich der Patient mehrfach im Zeitraum des festgelegten Nachbeobachtungszeitraums und nicht an den geplanten Terminen nach 6 bzw. nach 12 Monaten vor, so wurde in diesen Fällen die Befunde des dem eigentlichen Termin am nächsten liegenden Untersuchungstermins zugeordnet und zur Auswertung herangezogen.

2.3. Stammdaten der Transplantat- Empfänger

Folgende Daten der Empfänger wurden für die Auswertung erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz
- Blutgruppe
- Transplantiertes Organ (Niere oder Niere- Pankreas)
- Lebendspende- oder Kadavernierentransplantation
- vorangegangene Transplantationen
- kalte Ischämiezeit
- Zeitpunkt des Funktionsverlustes
- Nachbeobachtungszeitraum bzw. Todeszeitpunkt

Im Beobachtungszeitraum wurden postoperative Dialysetage, Anzahl der akuten Abstoßungsreaktionen, Infektionen, die Art der immunsuppressiven Therapie sowie die Anzahl und Dosis der antihypertensiven Medikation beobachtet.

2.4. Charakteristika der Spender

Die Charakteristika der Spender waren folgendermaßen:

Erfasst wurde Alter ($41,9 \pm 16,25$ Jahre, Mittelwert, 9-77 Jahre), Geschlecht, Blutgruppe sowie die HLA-A, HLA-B, HLA-DR- Eigenschaften.

2.5. Kalte Ischämiezeit

Als kalte Ischämiezeit (CIT) wird der Zeitraum zwischen Explantation des Spenderorgans und der Implantation mit Reperfusion bezeichnet.

2.6. Klassifikation der Abstoßungsreaktion und Therapie

Die histopathologische Untersuchung erfolgte durch einen einzelnen Pathologen am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Die Einteilung der Abstoßung erfolgt anhand der Banff- Klassifikation (Tab. 2).

Bestand anhand der klinischen Symptomatik der Verdacht auf eine akute Abstoßung, wurde dies mittels Transplantatbiopsie gesichert. Die Therapie der akuten Abstoßung richtet sich nach dem histologischen Schweregrad. Patienten mit akuter Abstoßung erhielten 250 mg Methylprednisolon intravenös über 3- 5 Tage.

Bei unzureichendem Ansprechen auf die Steroidgabe und weiter unverändert bestehenden Rejektionszeichen wurde die Therapie um die einmalige Gabe von Anti- Lymphozyten- Immunglobulinen am Tag 4 nach Sicherung der Rejektion erweitert (4 mg/kg KG über 4 Stunden i.v.).

2.7. Endpunkte nach Nierentransplantation

Folgende Kriterien wurden zur Verlaufsbeobachtung herangezogen:

Der Zeitpunkt des Funktionsverlusts des transplantierten Organs („Renal Death“) bedeutet erneute Notwendigkeit der Dialyse.

Im Gegensatz dazu wurde das Versterben des Patienten bei funktionierendem Transplantat als „Death“ definiert.

2.8. Verlauf der Nierenretentionsparameter

2.8.1. Messung der Kreatininkonzentration im Serum und der Proteinurie

Zur Ermittlung der Transplantatfunktion erfolgen regelmäßige Bestimmungen der Nierenretentionsparameter, sowie die Eiweißausscheidung im 24 h Sammelurin bei jedem Kontrolltermin.

Die Bestimmung der Serum- Kreatininkonzentration erfolgte mittels standardisierter Routinemethode mit dem Gerät Hitachi 747 der Firma Roche im Zentrallabor der Universität Tübingen. Mit der Bestimmung der Kreatininkonzentration im Serum und der Kreatinin- Clearance kann die Menge des Glomerulumfiltrats gemessen werden. Man erhält keine Aussage über die Qualität der glomerulären Filtration. Diese kann nur indirekt aus dem Auftreten von Blutbestandteilen im Harn geschlossen werden, welche normalerweise von der glomerulären Basalmembran zurückgehalten werden.

Kreatininkonzentration im Serum: Referenzwerte : Männer: < 1,2 mg/dl
Frauen: < 0,9 mg/dl

2.8.2. Kreatinin- Clearance im Verlauf

Die Höhe der endogenen Kreatininclearance errechnet sich aus den Konzentrationen von Serumkreatinin, Urinkreatinin und dem Urinsammelvolumen über 24 Stunden. Für die Auswertung wurden die Kreatininclearance zum Zeitpunkt 1 Monat nach Transplantation, nach 6, 12 Monaten sowie zum letzten Nachsorgetermin verwendet. Bei jedem Patienten erfolgte zusätzlich zum Vergleich die Berechnung der endogenen Kreatininclearance mittels der Cockroft- Gault Formel aus den Konzentrationen von Serumkreatinin, Alter und Körpergewicht (siehe Abb. 10).

$$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum- Kreatininkonzentration (mg/100ml)}} = \text{Kreatininclearance (ml/min)}$$

Normalwerte: Männer 120 +/- 25ml/min
Frauen 95 +/- 20ml/min

Abb.11 Cockroft- Gault- Formel zur Berechnung der Kreatininclearance

2.8.3. Bestimmung der Gesamtproteinkonzentration im Urin

Zur Bestimmung der Proteinausscheidung wurde ein 24 h Sammelurin verwendet. Die Messung wurde im Zentrallabor des Universitätsklinikum Tübingen mittels Hitachi 747 der Firma Roche durchgeführt.

Zu jedem Nachsorgetermin, sowie zum Zeitpunkt nach 6, 12 Monaten und nach 24 zum letzten Nachsorgetermin wurde eine 24 h Sammelurinmessung durchgeführt.

Ein globaler Eiweißnachweis erfolgt mittels Teststreifen. Der Teststreifen ist als Screeningmethode zum Nachweis von Proteinen im Urin geeignet. Das Testprinzip beruht auf einem Eiweißfehler von pH- Indikatoren. Bei Kontakt der Testzone mit Aminogruppen erfolgt ein Farbumschlag. Entsprechend der Intensität der Farbumschläge lassen sich meist mehrere Stufen des positiven Testausfalls unterscheiden, die als (+) bis ++++ angegeben werden. Die Reaktivität der

Indikatorstreifen ist gegenüber den einzelnen Proteinen unterschiedlich. Die Empfindlichkeit des Tests ist für Albumin am größten, die Nachweisgrenze für Albumin liegt bei 100- 200mg/l.

Bei einer Albuminausscheidung von >30mg/ 24h spricht man von einer Mikroalbuminurie. Für die Diagnostik einer Mikroalbuminurie werden spezielle Teststreifen verwendet, da eine Mikroalbuminurie nicht mit den üblichen Teststreifen erfasst werden kann.

Eine genauere Bestimmung einer Proteinurie erhält man mit der elektrophoretischen Differenzierung. Hierbei erfolgt eine molekulargewichtsbezogene Auftrennung der Urinproteine mit der Mikro- SDS-Page (Sodiumdodecylsulfat- Polyacrylamid-gelelektrophorese). Es erfolgt eine Auftrennung nach Molekülmasse und somit eine qualitative Differenzierung der Harnproteine.

2.9. Blutdruckmessung

Bei jeder Nachsorgeuntersuchung wurde der Blutdruck nach Riva- Rocci im Sitzen nach 5 Minuten Ruhepause gemessen. Für die Auswertung wurde dieser „Gelegenheitsblutdruck“ zu den Zeitpunkten 1 Monat nach Transplantation, 6 und 12 Monate, sowie zum letzten Nachsorgetermin erfasst.

Als Zielblutdruck wurde ein arterieller Blutdruck von 140/90 mmHg festgelegt. Die Blutdruckwerte wurden als systolischer Blutdruck (SBP), diastolischer Blutdruck (DBP) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) aufgezeichnet. Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) wurde mit folgender Formel errechnet:

$$\text{MAP} = (1/3 \times (\text{systolischer} - \text{diastolischer})) + \text{diastolischer Blutdruck}$$

2.10. Medikamentöse Therapie nach Transplantation

2.10.1. Standardimmunsuppression= Tripleimmunsuppression

Als immunsuppressive Therapie nach Transplantation erfolgte routinemäßig eine Dreifachtherapie bestehend aus Cyclosporin A, Prednisolon und entweder Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil. Intraoperativ wurden 250 mg Methylprednisolon intravenös appliziert.

Die initiale Cyclosporin Dosis lag bei 10mg/kg KG in zwei Dosen/die. Die angestrebte Vollblutkonzentration 12 Stunden nach Gabe betrug in den ersten 6 Monaten 150 –

200 ng/ml Cyclosporin. Nach 6 Monaten erfolgte eine Dosisreduktion mit einer angestrebten Vollblutkonzentration von 100 – 150 ng/ml. Nach 2 Jahren ohne Abstoßungsreaktionen wurde die Zielkonzentration 12 Stunden nach Einnahme auf 80 – 120 ng/ml reduziert.

Am 1. postoperativen Tag wurde 1mg/kg/Tag Methylprednisolon in zwei Dosen/die verabreicht. Die Dosisreduktion erfolgte anfangs um 5mg/Woche bis 20 mg, anschließend wurde die Dosis bis zu einem Zeitraum von 2- 3 Monaten nach Transplantation auf ~15 mg/Tag und bis zum Zeitraum von 4- 5 Monaten nach Transplantation auf ~10 mg/Tag reduziert. Angestrebt wurde eine Erhaltungsdosis von 5mg/Tag innerhalb von 6 Monaten nach Transplantation.

Azathioprin wurde in einer Dosis von 2 mg/kg KG verabreicht.

Patienten mit Mycophenolat Mofetil (MMF) erhielten 2 x 1000 mg/die.

Immunsuppressivum	Nach TX	6 Monate nach TX	12 Monate nach TX	24 Monate nach TX
Prednisolon	1 mg/kg KG	~10 mg/die	Erhaltungsdosis 5 mg/die	Erhaltungsdosis 5 mg/die
Cyclosporin A	150- 200 ng/ml (Talspiegel)	150 – 200 ng/ml (Talspiegel)	100 – 150 ng/ml (Talspiegel)	80 – 120 ng/ml (Talspiegel)
Azathioprin	100 – 150mg/die	100 – 150mg/die	100 - 150mg/die	100 mg/die
Mycophenolat Mofetil	2 *1000 mg	2 * 500 mg	2 * 500 mg	2 * 500 mg
Tacrolimus	9 - 12 ng/ml	9 – 12 ng/ml	6 – 9 ng/ml	~6 ng/ml

Tab.8 Zielspiegel/ Dosierungen der immunsuppressiven Therapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach TX

2.10.2. Immunsuppression bei erhöhtem immunologischen Risiko

Als Risiko Transplantat- Empfänger gelten Patienten, die bereits durch eine vorausgegangene Transplantation einen frühzeitigen, innerhalb der ersten 6 Monate, immunologisch bedingten Transplantatverlust erlitten haben, bei denen präformierte zytotoxische Antikörper (hoher PRA- Titer >50%) nachweisbar waren, bei denen eine Nichtverwandten Nierentransplantation durchgeführt wurde, oder Patienten, die durch Bluttransfusionen oder viele Schwangerschaften sensibilisiert sind.

Die Basisdreifachimmunsuppression bei erhöhtem immunologischem Risiko erfolgte mit Tacrolimus, Mycophenolsäure und Steroiden. Verschiedene T- Zell-

depletierende Antikörperpräparate werden zur Prophylaxe und zur Therapie akuter Abstoßungen eingesetzt. Die Dreifachimmunsuppression wurde im Zeitraum von 1995 bis 1998 um eine einmalige Gabe von Antilymphozytenglobulin (ALG) am Tag 0 nach Transplantation und seit 1998 um eine zweimalige Gabe Basiliximab (20 mg i.v.) am Tag 0 und Tag 5 nach Transplantation erweitert. Die Zielkonzentrationen von Tacrolimus 12 Stunden nach Einnahme lagen in den ersten 6 Monaten nach Transplantation bei 9 – 12 ng/ml, danach bei 6 – 9 ng/ml.

Nach 6 Monaten wurde die Dreifachimmunsuppression bei Patienten ohne erlittene Rejektion auf eine Zweifachimmunsuppression umgestellt. Die Patienten erhielten dann in der Regel eine Therapie aus Cyclosporin A oder Tacrolimus und Prednisolon.

Bei erlittener Abstoßung wurde die Dreifachimmunsuppression für weitere 12 Monate fortgesetzt.

2.10.3. Immunsuppression bei kombinierter Niere- und Pankreastransplantation

Bei Patienten mit kombinierter Niere- und Pankreastransplantation wurde die Dreifachimmunsuppression als Erhaltungstherapie bis 24 Monate nach Transplantation beibehalten.

2.11. Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden patienten-anonym verschlüsselt und mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel Version 97 SR 2 von Microsoft Corporation erfasst.

Neben spezifischen Patientendaten (Geburtsdatum, Geschlecht, Alter bei Transplantation, Blutgruppe) wurde die Ursache der terminalen Niereninsuffizienz (z.B. chronisch interstitielle Nephritis, chronische Pyelonephritis, Zystennieren, Analgetikanephropathie (Graph. 3), eine kombinierte Nieren-Pankreastransplantation, primär nicht-immunologische Parameter (CMV- Status, die kalte Ischämiezeit), sowie immunologische Faktoren und die medikamentöse immunsuppressive Therapie direkt nach Transplantation erfaßt. Zusätzlich wurde eine supportive Dialyse nach Transplantation dokumentiert.

Die Patientenstammdaten sowie die Daten von Eurotransplant (Alter der Spender, Geschlecht, Blutgruppe und die HLA –A, HLA- B, HLA- DR – Eigenschaften wurden deskriptiv ausgewertet (Mittelwert, Standardabweichung).

Im Rahmen der Spender- und Empfängerkonstellation wurde an erster Stelle das HLA- Mismatching berücksichtigt (HLA-A-, HLA-B-, HLA-DR-, HLA-Gesamt-Mismatch). Beim HLA-Mismatching wurden die nicht übereinstimmenden Antigene gewertet (bei HLA-A-, HLA-B-, HLA-DR-Mismatch: 0 = komplette Übereinstimmung, 2 = keine Übereinstimmung des Locus, bei HLA-Gesamt-Mismatch: 0 = komplette Übereinstimmung, 6 = keine Übereinstimmung der Antigene).

Die Verlaufsbeobachtungen umfassten die Anzahl der akuten Abstoßungen, Anzahl der Dialysebehandlungen nach Transplantation, die kalte Ischämiezeit, Immunsuppressive Medikation, antihypertensive Therapie, sowie Spender- und Empfänger-spezifische Parameter wie Geschlecht, das Alter bei Transplantation und die Blutgruppe.

Um die einzelnen, möglicherweise prognostisch relevanten Parameter zu bestimmen, wurden Transplantat-/ Patientenüberlebensraten (Kaplan-Maier-Kurven) mittels univariater Analysen berechnet. Als Einflußgrößen wurde das Auftreten einer akuten Abstoßung, das HLA-Mismatch (HLA-A, HLA-B, HLA-DR und Gesamtmismatch), das Geschlecht des Empfängers, das Alter des Spenders, sowie die Empfänger-Spender Geschlechterkonstellation untersucht.

Die Abschätzung von Einflussgrößen auf Transplantat- Funktionsdauer erfolgte mittels Cox- Proportional Hazard.

Sämtliche Berechnungen wurden mit Jump Version 4 für Windows/Mac durchgeführt.

Bei der Bestimmung der Transplantatüberlebensprognose mittels univariater Analysen kamen Log-Rank-Tests zur Anwendung. Zielgröße war die wiederkehrende Dialysepflichtigkeit. Die multivariate Analysen wurden nach dem Cox-Proportional-Hazard-Model durchgeführt.

Ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ wurde als statistische Signifikanz angenommen.

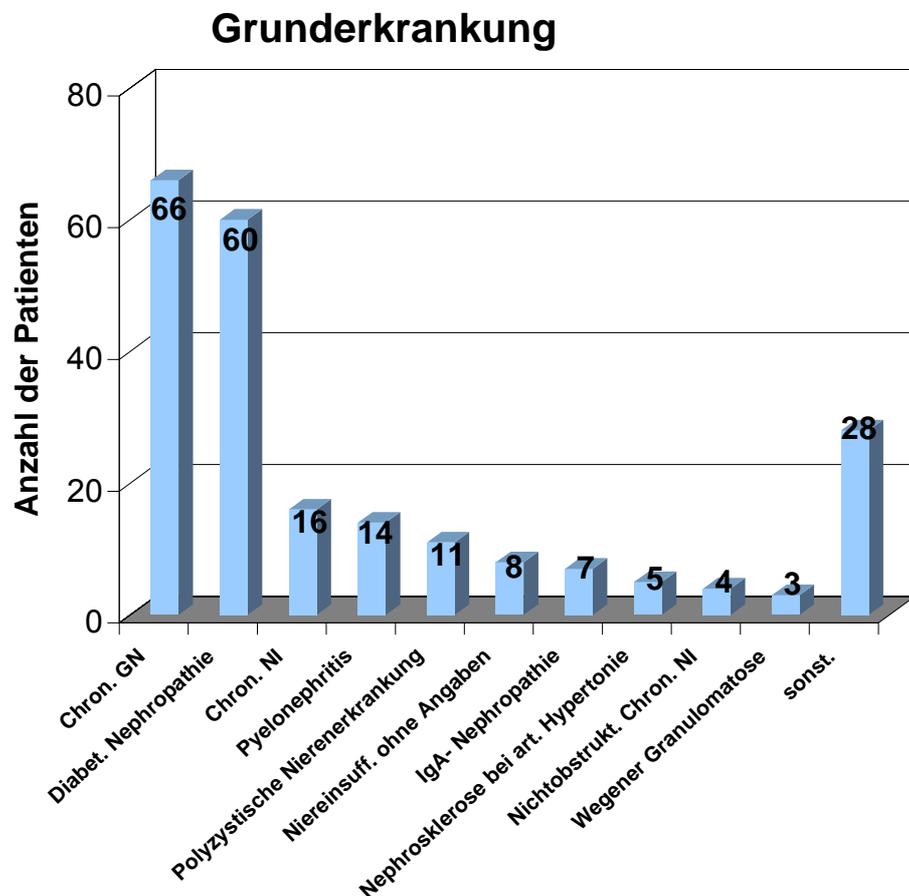
III. Ergebnisse

3. Patientencharakteristik

Bei 214 erwachsenen Patienten (137 Männer, 77 Frauen) wurden zwischen dem 1.1.1995 und 5.7.2000 eine primär erfolgreich entweder Kadavernieren- oder eine Lebendnieren- oder eine kombinierte Nieren- und Pankreas-Transplantation durchgeführt. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis zum 31.12.2000 ($2,9 \pm 1,3$ Jahre).

Bei 129 Patienten (90 Männer, 39 Frauen) waren die Daten vollständig verfügbar. Folgende Grunderkrankungen führten in dem Patientenkollektiv zur terminalen Niereninsuffizienz: Diabetes mellitus (29 Männer/ 28 Frauen), chronische Glomerulonephritis (48 Männer/ 16 Frauen), IgA- Nephropathie (7 Männer/ 0 Frauen), Pyelonephritis (3 Männer/ 10 Frauen), Zystennieren (7 Männer/ 4 Frauen), sonstige.

Das Alter der Spender lag bei 41,9 Jahren ($\pm 16,25$). Die kalte Ischämiezeit betrug im Durchschnitt 19,72 Stunden ($\pm 7,58h$).



Graph. 3 Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz in unserem Patientenkollektiv.

In unserem Patientenkollektiv waren 176 Patienten (82%) die das erste Transplantat, 29 Patienten (14%) die das zweite Transplantat und 9 Patienten (4%) die das dritte Nierentransplantat erhalten haben.

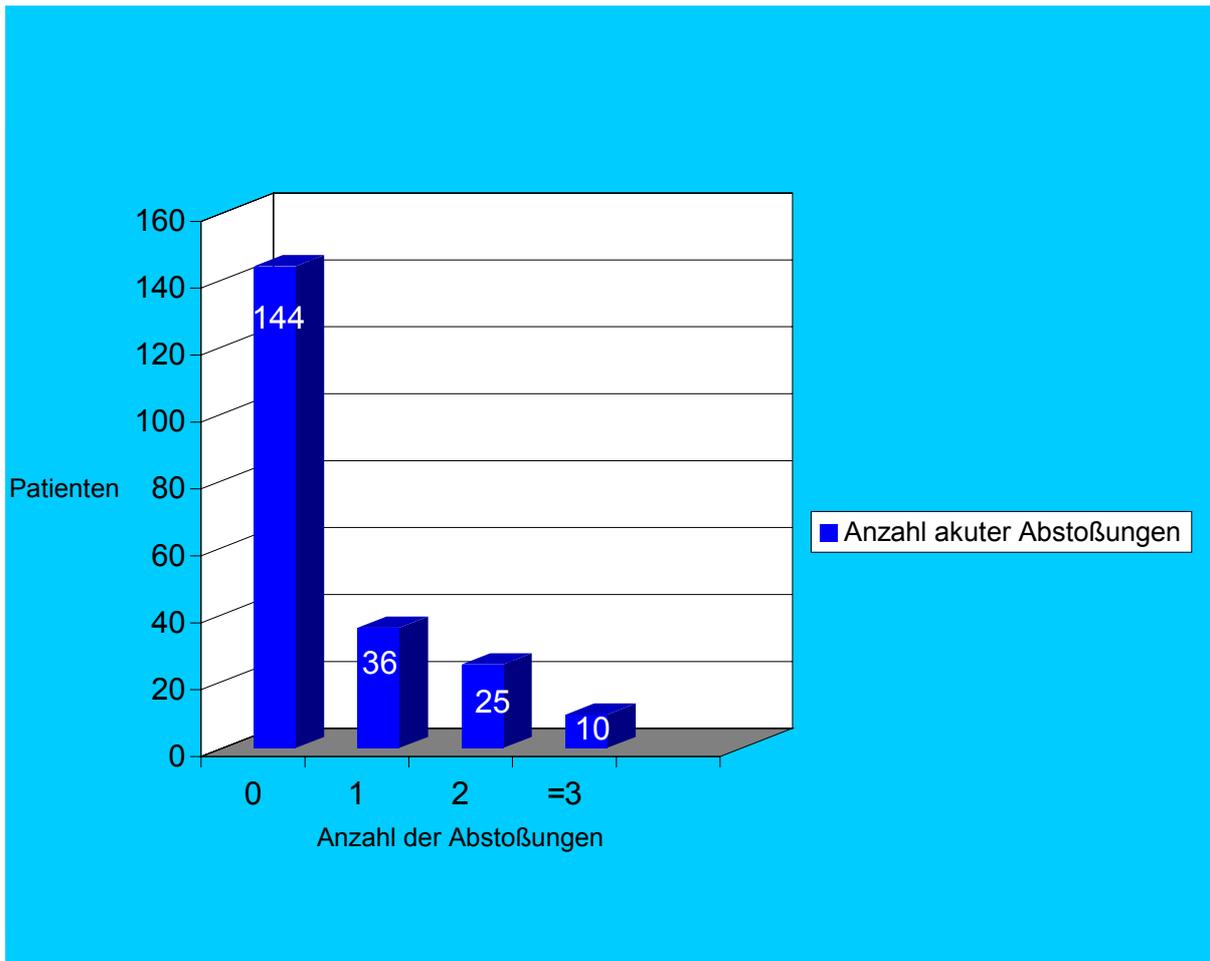
Von 214 Patienten wurde bei 204 Patienten (95%) eine Cadavernierenspende durchgeführt; davon eine kombinierte Niere- Pankreastransplantation bei 49 Patienten. Bei 10 Patienten (5%) erfolgte eine Lebendnierenspende.

Das Alter der Patienten bei Transplantation lag zwischen $44,8 \pm 12,25$ Jahren. Die mittlere Transplantatfunktionsrate betrug $2,6 \pm 1,3$ Jahre.

3.1. Abstoßungsreaktionen

Bei 144 von 214 Patienten (67%) traten keine, bei 36 Patienten (17%) eine, bei 25 Patienten (12%) zwei, bei 5 Patienten (3%) drei und bei 5 Patienten (2%) mehr als 3 akute Abstoßungsreaktionen auf (Graph. 4).

Die Anzahl akuter Abstoßungen nach Transplantation hatte einen negativen Einfluß auf die Langzeitfunktionsrate ($P = .002$, log rank test). Patienten, die mehr als eine Abstoßungsreaktion erlitten haben, hatten ein um 50% erhöhtes Risiko, einen Serumkreatininanstieg $> 50\%$ zu entwickeln.



Graph. 4 Anzahl akuter Abstoßungen bei 214 Patienten nach Nierentransplantation in unserem Patientenkollektiv

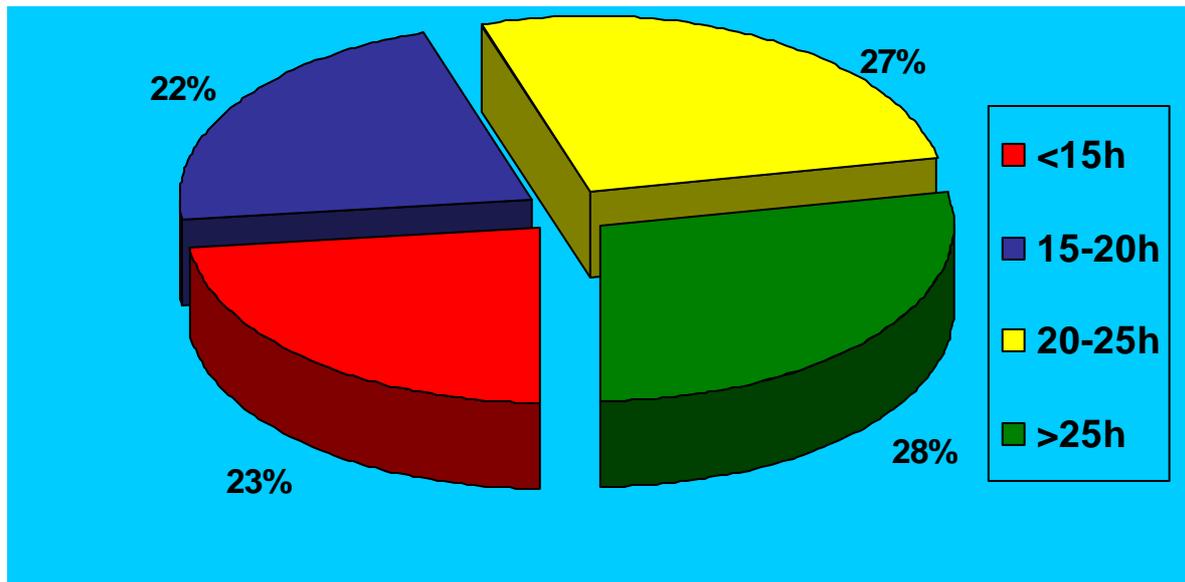
3.2. Kalte Ischämiezeit

Als kalte Ischämiezeit (CIT) wird der Zeitraum zwischen Explantation des Spenderorgans und der Implantation mit Reperfusion bezeichnet.

Die kalte Ischämiezeit betrug bei den 214 Patienten durchschnittlich ca. 20 Stunden (Graph. 5).

Zur Analyse einer prognostischen Bedeutung der kalten Ischämiezeit wurden in der vorliegenden Untersuchung 4 Gruppen gebildet (<15h, 15-20 h, 20- 25h, >25h).

Für die Transplantatüberlebensrate spielte die kalte Ischämiezeit keine wesentliche Rolle.



Graph. 5 Kalte Ischämiezeit in Stunden. Anzahl der Patienten in %. Die kalte Ischämiezeit betrug durchschnittlich 20 Stunden.

3.3. Parameter der Nierenfunktion

3.3.1. Kreatininkonzentration im Serum

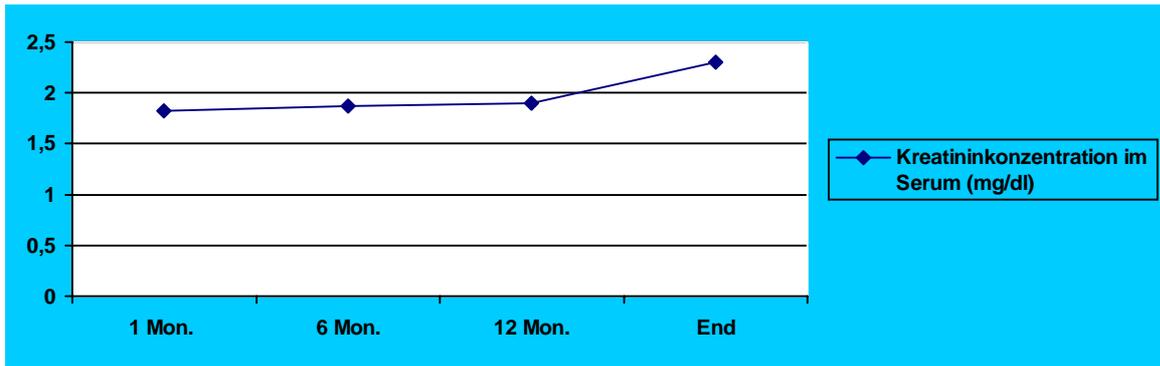
Die Kreatininkonzentrationen im Serum wurden 1 Monat, 6 Monate, 12 Monate nach Transplantation und beim letzten Nachsorgetermin erfasst. Die Werte des Serumkreatinins zeigen in der statistischen Analyse keine signifikanten Unterschiede vor Therapiebeginn.

Zu den Kontrollterminen konnten anhand der vorliegenden Daten folgende Ergebnisse beobachtet werden.

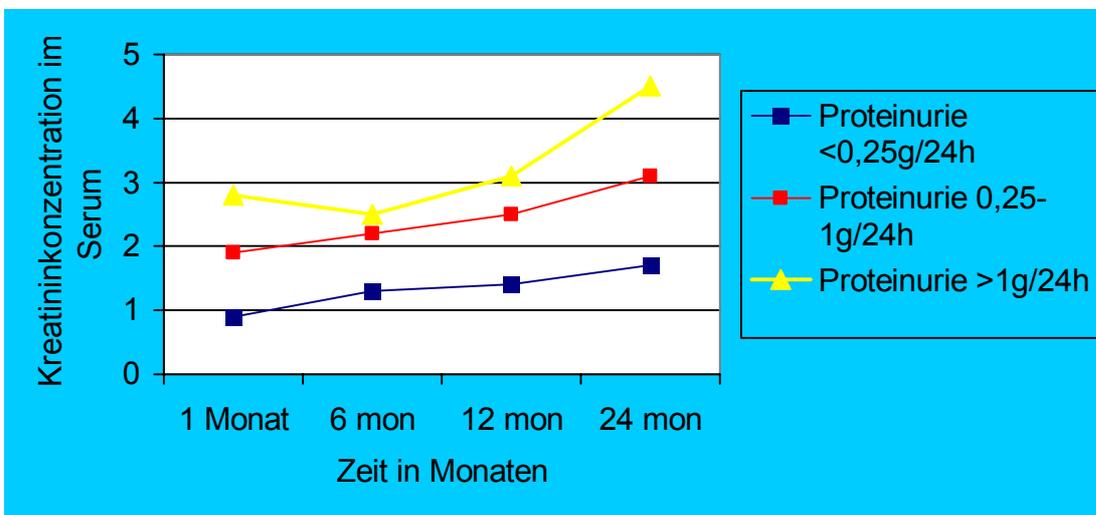
Die Kreatininkonzentration im Serum lag bei Entlassung nach Nierentransplantation bei 129 Patienten bei $1,82 \pm 0,74$ mg/dl. Nach 6 Monaten lagen die Werte bei $1,87 \pm 0,88$ mg/dl. Nach 12 Monaten betrug die Kreatininkonzentration im Serum $1,90 \pm 0,94$ mg/dl und beim letzten Nachsorgetermin $2,30 \pm 1,76$ mg/dl. Es zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Serumkreatininkonzentration.

Die Werte zeigen in der statistischen Analyse keine signifikanten Unterschiede kurz nach Transplantation und zum letzten Untersuchungszeitpunkt (siehe Graph. 6).

Ergebnisse



Graph. 6 Kreatininkonzentration im Serum (mg/dl) zu verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation



Graph. 7 Kreatininkonzentration im Serum (mg/dl) zu verschiedenen Zeitpunkten nach Nierentransplantation. Es zeigt sich bei Zunahme der Proteinurie höhere Kreatininkonzentrationen verglichen mit Patienten ohne Proteinurie. Die Unterschiede waren ohne statistische Signifikanz.

3.3.2. Kreatininclearance

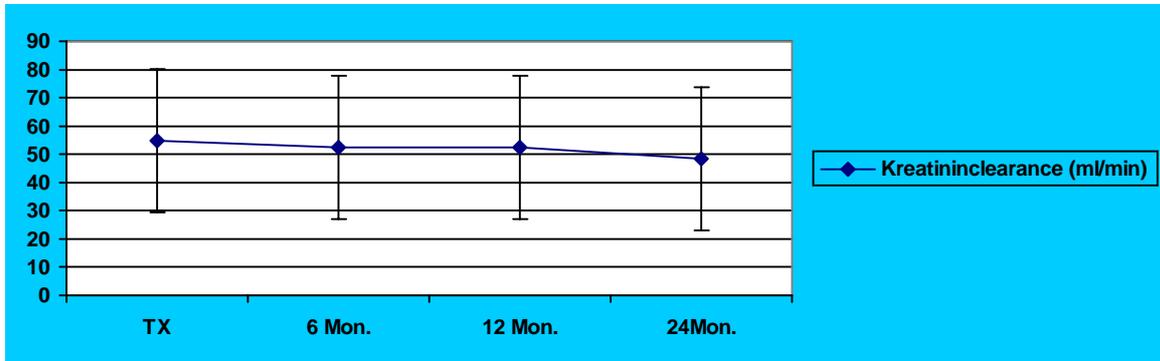
Die Höhe der endogenen Kreatininclearance errechnet sich aus den Konzentrationen von Serumkreatinin, Urinkreatinin und dem Urinvolumen über 24 Stunden.

Für die Auswertung wurde die Kreatininclearance 1 Monat, 6 Monate, 12 Monate und beim letzten Nachsorgetermin verwendet.

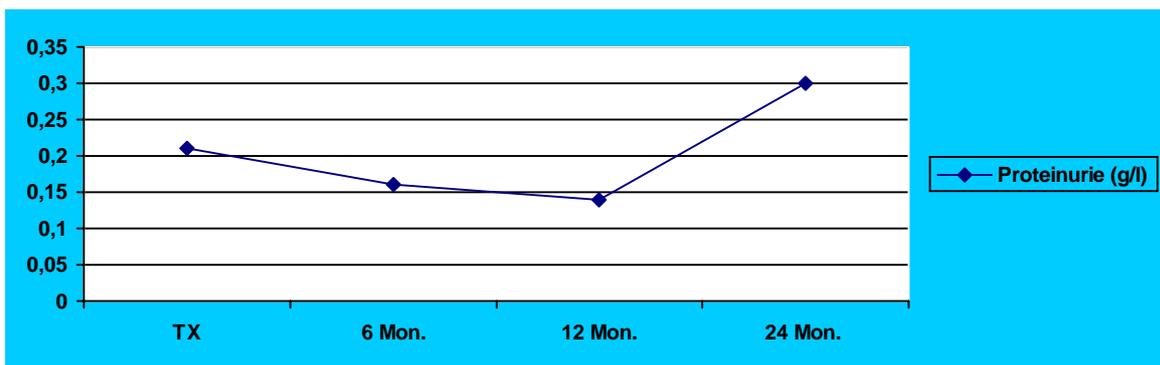
Die Kreatininclearance betrug bei 129 Patienten 1 Monat Transplantation $54,73 \pm 25,95$ ml/min, nach 6 Monaten $52,50 \pm 25,98$ ml/min, nach 12 Monaten $52,51 \pm 25,45$ ml/min und beim letzten Nachsorgetermin $48,41 \pm 31,01$ ml/min. Insgesamt ließ sich im Beobachtungszeitraum eine Abnahme der Kreatininclearance

Ergebnisse

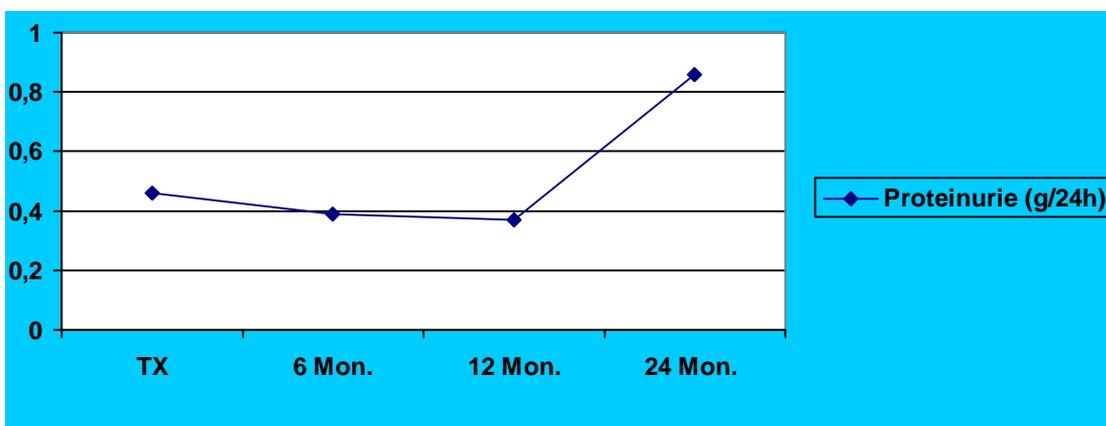
beobachten, die zum Zeitpunkt nach 6 bzw. 12 Monaten nahezu denselben Wert zeigen. Hierbei liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.



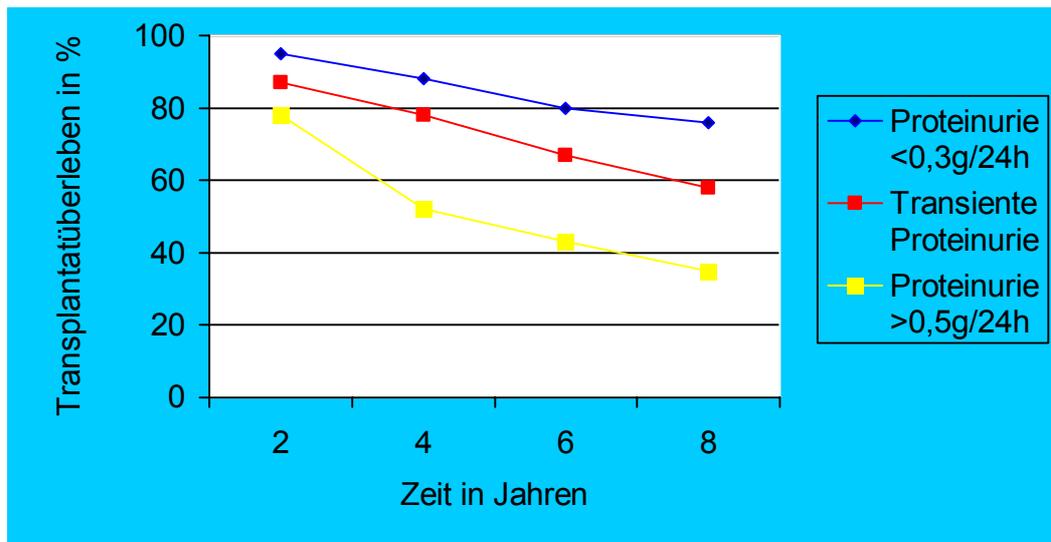
Graph. 8 Kreatinin-clearance (ml/min) zu verschiedenen Zeitpunkten nach Nierentransplantation. Es zeigt sich ein kontinuierlicher Abfall der Kreatinin-clearance ohne statistische Signifikanz.



Graph.9 Proteinurie (g/l) im Verlauf



Graph.10 Proteinurie (g/24h) im Verlauf



Graph.11 Proteinurie und Transplantatüberleben. Bei einer Proteinurie $>0,5\text{g}/24\text{h}$ ist das Transplantatüberleben deutlich schlechter, verglichen mit Patienten ohne Proteinurie.

3.4. Blutdruck (mmHg)

Als Zielblutdruck wurde ein arterieller Blutdruck von 140/90 mmHg festgelegt.

Bei Nicht- Erreichen dieses Zielblutdruckes erfolgte eine antihypertensive Therapie.

Primär erfolgte die Einstellung einer arteriellen Hypertonie bei den transplantierten Patienten mittels eines Kalziumantagonisten.

In Abhängigkeit der Nebendiagnosen sowie der Blutdruckwerte erfolgte die antihypertensive Therapie in mono-/ zweifach oder dreifach- Therapie. Konnte der Zielblutdruck von 140/90mmHg nicht erreicht werden, wurde die antihypertensive Therapie um einen ACE- Hemmer oder ein Diuretikum ergänzt.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) wurde primär ein β - Blocker eingesetzt. Patienten mit Diabetes mellitus erhielten primär einen ACE- Hemmer, ergänzt um Kalziumantagonisten und einen β - Blocker.

Es wurde die Anzahl sowie die Wirkstoffklassen der Medikamente, die zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie notwendig waren, erfasst.

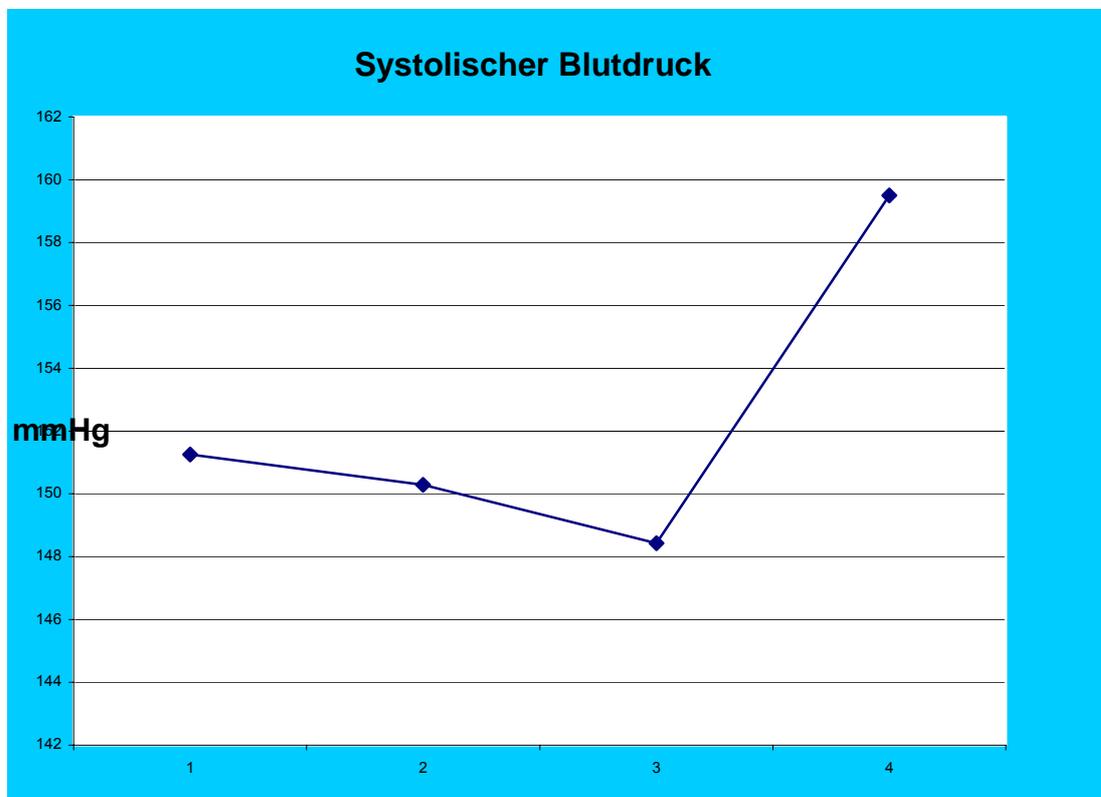
Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in unserem Patientenkollektiv lag bei 63% (81 Patienten).

Eine Monotherapie wurde bei 10 Patienten (12%), eine Zweifachtherapie bei 26 Patienten (32%). Bei 45 Patienten (56%) war eine antihypertensive Therapie mit ≥ 3

Ergebnisse

Medikamenten notwendig, um die Zielblutdruckwerte zu erzielen. Die dreifachantihypertensive Medikation bestand aus einer Diuretikum, einem ACE-Hemmer und einem Betablocker oder einem Calciumantagonisten. 42% der Patienten mit antihypertensiver Therapie erhielten einen ACE-Hemmer.

75 % aller Patienten erreichten den Zielblutdruck von 140/ 90 mmHg. Davon hatten 5 Patienten eine Monotherapie, 18 Patienten eine Zweifachtherapie und 34 Patienten benötigten eine Dreifachtherapie. Immerhin 4 Patienten erzielten ohne Medikation die Zielblutdruckwerte von 140/90mmHg.



Graph. 12 Systolischer Blutdruck in mmHg zu verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation.

3.4.1. Auswertung der Blutdruckwerte der untersuchten Patienten

a) Systolischer Blutdruck in mmHg

Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug zu Beginn der Untersuchung $143,64 \pm 17,97$ mmHg, nach 6 Monaten $136,92 \pm 16,41$ mmHg, nach 12 Monaten $136,37 \pm 16,52$ mmHg und bei der letzten Messung $135,62 \pm 15,27$ mmHg

Ergebnisse

(Graph. 19). Somit lagen die Werte zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monate sowie zum Zeitpunkt der letzten Messung im Zielbereich.

b) Diastolischer Blutdruck in mmHg

Der durchschnittliche diastolische Blutdruck betrug zu Beginn $84,69 \pm 11,91$ mmHg, nach 6 Monaten $81,82 \pm 10,44$ mmHg, nach 12 Monaten $81,10 \pm 10,56$ mmHg und bei der letzten Messung $80,51 \pm 10,11$ mmHg. Somit lagen die Werte nach 6 bzw. 12 Monate sowie zum Zeitpunkt der letzten Messung im Zielbereich.

c) Mittlerer arterieller Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck wurde mittels oben genannter Formel errechnet.

Der mittlere arterielle Blutdruck betrug zum Zeitpunkt der Nierentransplantation 104 ± 11 mmHg, nach 6 Monaten 101 ± 11 mmHg, nach 12 Monaten 100 ± 10 mmHg. Zum Zeitpunkt des letzten Untersuchungstermins 100 ± 10 mmHg.

Bei einem mittleren arteriellen Druck <100 mmHg entwickelten 6 Patienten ein chronisches Transplantatversagen.

2 Patienten mit einem höheren Blutdruck erlitten ein Transplantatverlust ($P=.09$, log-rank test).

26 Patienten mit arterieller Hypertonie entwickelten einen Serumkreatininanstieg um 50%.

3.5. Proteinurie

Neben der arteriellen Hypertonie ist die Proteinurie eine Marker zur Einschätzung der Prognose. Aus diesem Grund wurde das Ausmaß der Proteinurie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten bestimmt. Der Nachweis von Eiweiß im Urin zu Beginn der Untersuchung betrug $0,21 \pm 0,20$ g/l, nach 6 Monaten $0,16 \pm 0,19$ g/l, nach 12 Monaten $0,14 \pm 0,12$ g/l und beim letzten Nachsorgetermin $0,30 \pm 0,70$. Somit ist im Verlauf eine Zunahme der Proteinurie erkennbar, die aber nicht kontinuierlich ist (Graph. 6).

Es zeigte sich, dass nur eine neu entwickelte Proteinurie $>0,5$ g/Tag negativen Einfluß auf Langzeitfunktionsraten hat ($P= .005$), Graph 10.)

Ergebnisse

Patienten mit Proteinurie hatten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung des chronischen Transplantatversagens (50% Anstieg des Serumkreatinins, Median 365 Tage), verglichen mit Patienten ohne Proteinurie (Median 1109 Tage).

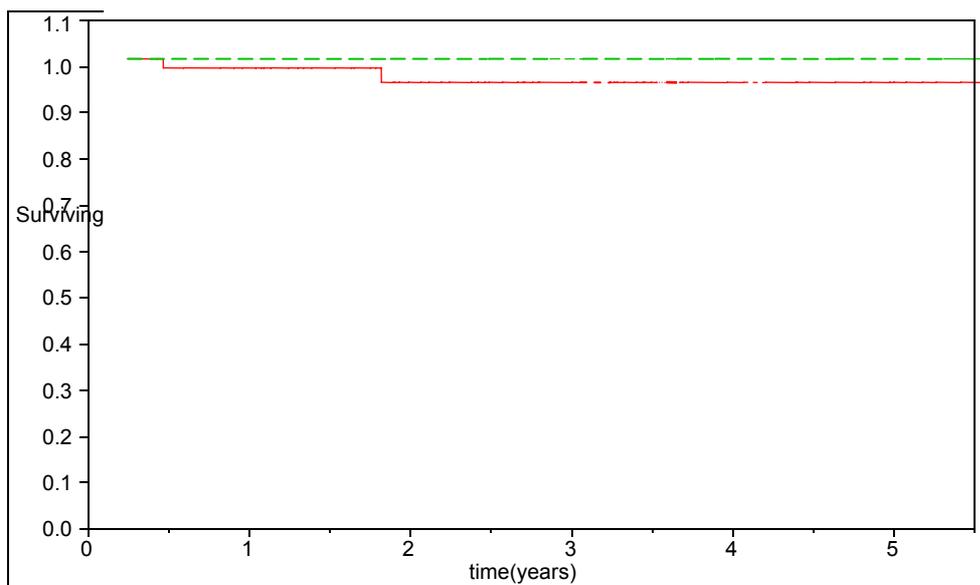
23 von 109 Patienten entwickelten eine Proteinurie $>0,5$ g/Tag 6 Monate nach Transplantation. Davon waren 7 (25%) Diabetiker und 16 (20%) Nicht- Diabetiker.

Bei 27 Patienten war innerhalb von 6 Monaten nach Transplantation eine Proteinurie $>0,5$ g/24h nachweisbar.

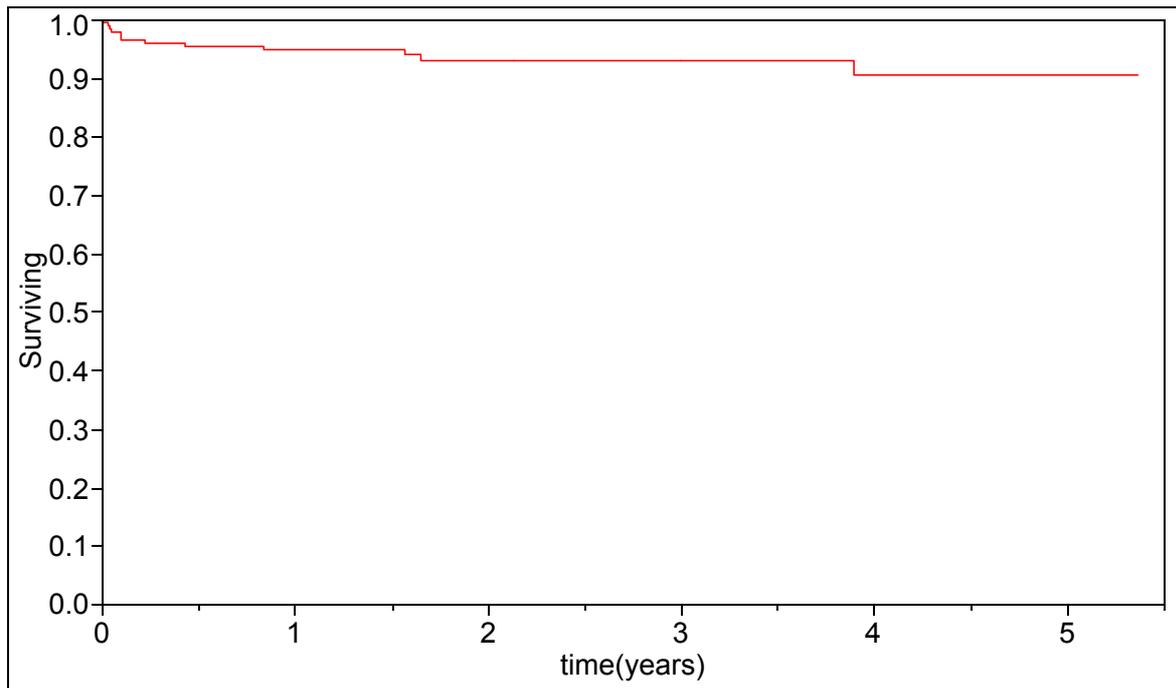
Die Eiweißausscheidung im Urin/ 24h betrug $0,46 \pm 0,39$ g/24h nach 1 Monat, nach 6 Monaten $0,39 \pm 0,44$ g/l, nach 12 Monaten $0,37 \pm 0,35$ g/l und nach 24 Monaten $0,86 \pm 2,25$. Somit ist im Verlauf eine Zunahme der Proteinurie erkennbar, die aber nicht kontinuierlich ist. Die Werte nach 6 bzw. 12 Monaten zeigen niedrigere Werte als zum Zeitpunkt der Transplantation (Graph. 6).

Ein Ansteigen der Proteinurie war bei $0,14 \pm 0,7$ g/24 h bei Patienten mit stabiler Nierenfunktion (Krea $<1,3$ mg/dl) und $1,67 \pm 4$ g/24 h bei Patienten mit einem Serumkreatininanstieg von 50% zum Ausgangswert. Die Werte waren nach 24 Monaten höher als zu Beginn der Untersuchung (Graph. 9).

Graph.13 Organfunktionsrate und Auftreten einer Proteinurie



Graph. 14 Kaplan- Meier Kurve (Proteinurie vs. Keine Proteinurie). Organfunktionsrate in Jahren bei Auftreten einer Proteinurie (rot).



Graph. 15 Kaplan-Meier Kurve: Patientenüberleben in Jahren
Product-Limit Survival Fit
Survival Plot

Gesamtauswertung

Zur Bestimmung der Wertigkeit der einzelnen Faktoren in Bezug auf das Transplantatüberleben wurde eine multivariate Analyse mittels des Cox-Proportional-Hazard-Modells durchgeführt. Die untersuchten Faktoren umfassten die Grunderkrankung, das Geschlecht des Empfängers und des Spenders, das Alter des Spenders, das HLA-A-, HLA-B-, HLA-DR-, und HLA-Gesamt-Mismatch sowie die kalte Ischämiezeit. Im Beobachtungszeitraum wurden die Nierenretentionsparameter, die Urin-Eiweißausscheidung, die Anzahl akuter Abstoßungen, der Blutdruck und die Anzahl der Dialysetage nach Nierentransplantation untersucht.

Bei der Betrachtung der nicht-immunologischen Parameter konnte in der Multivarianzanalyse für keinen der folgenden Faktoren (Alter des Empfängers, das Geschlecht, die Grunderkrankung und die kalte Ischämiezeit) ein unabhängiger Einfluß auf das Transplantatüberleben identifiziert werden.

Ergebnisse

Das Alter des Spenders ($p = 0,013$) sowie die Anzahl der Dialysetage nach Transplantation ($p = 0,015$) zeigten einen signifikanten Einfluß auf das Transplantatüberleben.

Für die Betrachtung immunologischer Parameter konnte für die akute Abstoßung eine unabhängige Signifikanz in Bezug auf eine schlechtere Transplantatüberlebensprognose ermittelt werden.

Das HLA-Mismatch hatte in unserem Kollektiv keinen Einfluß auf die Langzeitprognose.

Ein gut eingestellter Diabetes mellitus hatte keinen Einfluß auf die Transplantatfunktion ($P = .5$, log rank test). Der mittlere HbA1c bei Diabetikern in unserem Patientenkollektiv lag bei $6,1 \pm 1,1\%$. 6 Patienten hatten einen HbA1c $>7\%$. Das Maximum betrug $8,1\%$.

Bei der abschließenden Analyse aller möglichen relevanten Einflußfaktoren auf die Transplantatüberlebensrate wurde abermals deutlich, daß die akute Abstoßungsreaktion einen entscheidenden Parameter für eine schlechtere Prognose darstellt.

Neben der akuten Abstoßungsreaktion konnte für das Auftreten einer Proteinurie $>0,5$ g/die innerhalb von 6 Monaten nach Transplantation ein signifikanter Einfluß ($p = 0,031$) auf die Nierenfunktion, verbunden mit einer schlechteren Langzeitfunktionsrate ermittelt werden.

IV. Diskussion

4. Chronisches Transplantatversagen

Die Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz. Eine Verbesserung der Kurz – und Langzeitüberlebensrate nach Nierentransplantation ist seit der ersten erfolgreichen Nierentransplantation 1955 eine ständige Herausforderung (69). Mit Einführung von Cyclosporin A in den 80iger Jahren konnte eine signifikante Verbesserung der Kurzzeitüberlebensraten erreicht werden (101). Die Langzeitfunktionsrate konnte trotz der Fortschritte der Immunsuppression bisher nicht wesentlich beeinflusst werden (160).

Die chronische Abstoßung, deren Ätiologie und Pathogenese bisher nur unvollständig bekannt sind, ist die häufigste Ursache für das chronische Transplantatversagen (80, 117, 119, 142). Es zeigt sich eine langsam fortschreitende Verschlechterung der Organfunktion, das Auftreten einer Proteinurie und die Verschlechterung einer arteriellen Hypertonie (119).

Die exakte Inzidenz der chronischen Abstoßung ist bisher nicht bekannt.

Die Prävalenz wird, abhängig von der Beobachtungsdauer, mit ca. 10 – 80% beschrieben (72, 154, 156).

Zwei neue Übersichtsarbeiten zu histologischen Befunden und Immunreaktionen bei der chronischen Transplantatnephropathie unterstreichen, dass eine progressive Verschlechterung der Nierenfunktion nach Nierentransplantation im Wesentlichen durch eine chronische Abstoßung bedingt ist (73, 147).

In der Literatur werden eine Reihe unterschiedlicher Faktoren im Hinblick auf einen Einfluss auf die Transplantatüberlebensrate kontrovers diskutiert (121, 157). Man unterscheidet immunologische von nicht-immunologischen Faktoren. Hierzu zählen neben der Anzahl akuter Abstoßungen, der Antikörpertiter, eine schlecht eingestellte arterielle Hypertonie, Spender- und Empfängeralter, das Geschlecht, die Rasse, Begleiterkrankungen und die Transplantatmodalität (Lebend/ - Cadaverspende).

Bei der Frage nach der Ursache eines limitierten Transplantatüberlebens müssen viele weitere mögliche Einflussfaktoren, sowohl immunologischer, als auch nicht-immunologischer Art, mit in die Überlegungen einbezogen werden.

Die vorliegende Untersuchung soll zur Frage der prognostischen Bedeutung der einzelnen Faktoren Stellung nehmen. Die verschiedenen Faktoren wurden mittels

univariater Analyse einzeln betrachtet, ihre Abhängigkeit und Wertigkeit durch eine multivariate Analyse (MANOVA) erfasst.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Schwerpunkt auf nicht-immunologische Faktoren, insbesondere auf den Einfluss einer arteriellen Hypertonie und einer neu aufgetretenen Proteinurie hinsichtlich Transplantatüberlebensrate gelegt.

Grundsätzlich ist bezüglich aller Parameter ein Vergleich der Daten dieser retrospektiven Untersuchung mit denen der aktuellen Literatur nur bedingt aussagekräftig. So lagen dieser Untersuchung ausschließlich Krankheitsverläufe von Patienten zugrunde, bei denen die zu untersuchenden Daten vollständig vorhanden waren und für die eine Organfunktionsrate von mindestens einem Jahr dokumentiert war. Patienten mit Niere- Pankreastransplantation wurden in die Analyse mit einbezogen.

4.1. Immunologische Risikofaktoren

4.1.1. Akute Abstoßungsreaktion

Die akute Abstoßung ist eine schwerwiegende Komplikation nach Nierentransplantation. Sie ist definiert als akute Verschlechterung der Organfunktion und Vorhandensein spezifischer histopathologischer Veränderungen im Transplantat. Die Inzidenz der akuten Abstoßungsepisoden ist abhängig von den HLA-Inkompatibilitäten und der angewendeten immunsuppressiven Therapie (98, 125).

Das Auftreten von akuten Abstoßungsepisoden hat sich als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Abstoßungsreaktion erwiesen und gilt als ein wichtiger Prädiktor für das Langzeitüberleben des Transplantats. (4, 25, 44, 97, 153).

In unserem Patientenkollektiv entwickelten 36 Patienten (17%) eine, 25 Patienten (12%) 2 und 10 Patienten (4,6%) drei und mehr akute Abstoßungsreaktionen. Bei 144 von 213 Patienten (67%) trat keine akute Abstoßungsreaktion auf.

Die Anzahl akuter Abstoßungen nach Transplantation hatte einen negativen Einfluß auf die Langzeitfunktionsrate ($P = .002$, log rank test). Patienten, die mindestens eine Abstoßungsreaktion erlitten haben, hatten ein um 50% erhöhtes Risiko, einen Serumkreatininanstieg $> 50\%$ zu entwickeln. Das Auftreten einer Abstoßungsreaktion führte bei 13 Patienten (9%) zu einem Transplantatverlust.

Diskussion

Die Organfunktionsrate 1 Jahr nach Transplantation betrug 91%. Bei Patienten, die mindestens eine akute Abstoßung erlitten haben, betrug die Organfunktionsrate 1 Jahr nach Transplantation 86%.

Anfang der 80er Jahre erlitten ca. 50- 60% der Patienten nach Nierentransplantation mindestens eine akute Abstoßung (74). Unter Verwendung neuerer Immunsuppressiva wie z.B. Sirolimus (Rapamune) gelang es, die Rate akuter Abstoßungen zu reduzieren. Die Organfunktionsrate 1 Jahr nach Transplantation konnte von 90% auf 95% gesteigert werden (58). Gegen Ende der 90- er Jahre betrug die Rate an akuten Abstoßungsepisoden ~30% bei Cadavernieren und 27% bei Lebendnierenspende. Zwischenzeitlich liegt die Rate akuter Abstoßungen bei ~15% im 1. Jahr nach Transplantation.

Trotz der signifikanten Reduktion akuter Abstoßungen, ließ sich die Langzeitfunktionsrate bisher nicht wesentlich beeinflussen (100).

4.1.2. HLA- Mismatch

Die HLA- Übereinstimmung wird von vielen verschiedenen Autoren als wichtiger immunologischer Faktor für das Transplantatüberleben angesehen (31, 62, 138, 155). Dabei steigt die Rate an Organversagen mit abnehmender HLA- Kompatibilität sowohl bei Kadarvernierentransplantation wie auch Lebendnierenspende an (25).

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen einer schlechteren HLA- Übereinstimmung und der Verschlechterung der Prognose gesehen werden. Für die Gruppe mit HLA-A-Mismatch konnte ein Trend bezüglich der Verschlechterung der Prognose mit steigendem Mismatch berechnet werden, ohne dass jedoch eine Signifikanz erreicht wurde. Diese Diskrepanz der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen anderer Publikationen (31, 62, 138, 155) liegt vermutlich an der Auswahl des Kollektivs. In die Auswertung konnten nur 129 Patienten einbezogen werden.

Prommool et al. sind abweichend von anderen Autoren (31, 62) der Meinung, dass sich ein steigendes HLA- Mismatch lediglich in der Zunahme akuter Abstoßungsreaktionen äußert.

Diskussion

Matas et al. und weitere Autoren konnten anhand einer multivariaten Analyse zeigen, dass die Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen einen entscheidenden Prädiktor für das Transplantatüberleben darstellt (68, 96).

Die Bedeutung des HLA- Mismatch wird von Takemoto et al. bestätigt. Es wurde an einem großen Kollektiv die Auswirkung der HLA- Übereinstimmung auf die Transplantatüberlebensprognose demonstriert. So wurde der Verlauf von 7614 Patienten mit einer kompletten Übereinstimmung der HLA- Antigene mit 81364 nicht-HLA-gematchten Transplantaten verglichen. Dabei wurde deutlich, daß die 10-Jahres Transplantatüberlebensrate bei den Transplantaten mit kompletter HLA- Übereinstimmung bei 52 % lag, jedoch nur 37 % der nicht- HLA- gematchten Transplantate nach 10 Jahren noch funktionierte (152).

Des Weiteren zeigten die Berechnungen, daß das geschätzte mittlere Transplantatüberleben bei nicht- HLA-Übereinstimmungen auf 8,6 Jahre verkürzt war, im Gegensatz zu 12,5 Jahren bei kompletter Übereinstimmung der HLA- Antigene. Ergänzend dazu fanden Held et al. (65) bei ihrer Auswertung der 5-Jahres-Transplantatüberlebensraten von 30564 Nierentransplantierten einen zwar verhältnismäßig geringen, aber signifikanten Vorteil von 4,4 % zwischen komplett übereinstimmenden und nicht- komplett übereinstimmenden Organen. Sie demonstrierten auch, dass sich die Transplantatüberlebensrate nicht linear mit steigendem HLA- Mismatch verschlechtert, sondern dass eine signifikante Verbesserung der Transplantatüberlebensrate nur für Transplantate mit einem Mismatch ≤ 2 erreicht werden kann.

Diese Ergebnisse demonstrieren die Wichtigkeit der HLA-Übereinstimmung als prognostischen Faktor für die Transplantatüberlebensprognose.

Die Wertigkeit der einzelnen HLA- Loci und deren Bedeutung für das immunologische Match sind bis heute strittig. Connolly sowie Opelz et al. (31, 115) konnten in ihren Arbeiten zeigen, dass der HLA-DR-Lokus für das Transplantatüberleben von besonderer Bedeutung zu sein scheint, die HLA-A- und HLA- B- Loci sollen hingegen eine untergeordnete Rolle spielen. Bei Opelz et al. (115) waren diese Erkenntnisse aber lediglich für die 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate signifikant, für die Langzeitprognose ergaben sich hinsichtlich der einzelnen HLA- Loci keine signifikanten Unterschiede. Inwieweit sich

die einzelnen HLA- Loci beim HLA-Match bezüglich der Transplantatprognose auswirken ist weiterhin Gegenstand der gegenwärtigen Forschung und Diskussion.

Aktuelle Studien beschäftigen sich zudem mit der Risikoabwägung einzelner Faktoren, insbesondere dem Verhältnis des HLA- Mismatch mit der kalten Ischämiezeit (140, 155). So sollte eine längere kalte Ischämiezeit zugunsten eines optimierten HLA- Mismatch in Kauf genommen werden, da dies die Prognose des Transplantats entscheidend verbessert (155).

Weitere zu berücksichtigende Faktoren sind die Titer der panel-reaktiven Antikörper. Auch ihre Rolle in Bezug auf die Transplantatüberlebensrate wird kontrovers diskutiert. So muss prinzipiell zwischen dem Titer panel-reaktiver Antikörper präoperativ und postoperativ sowie während des Nachsorgezeitraums unterschieden werden.

In der vorliegenden Untersuchung konnte zwar keine prognostische Differenz zwischen den Titern prä- und postoperativ gesehen werden. Es konnte aber ein signifikanter Unterschied zwischen hohen ($> 33\%$) und niedrigen ($\leq 33\%$) Titern im Rahmen der Nachsorge bestimmt werden, wonach Patienten mit hohen PRA-Titern eine schlechtere Prognose haben. Ergänzend demonstrierten Monteiro et al. sowohl für hohe Titer ($> 50\%$) präoperativ als auch während des Beobachtungszeitraumes eine enge Korrelation mit klinischen Komplikationen (temporäre Dialyse) sowie einer schlechteren Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit. Creemers et al. sehen in ihren Analysen sogar bereits in PRA- Titern $> 10\%$ einen der wichtigsten prognostischen

Faktoren für das Auftreten einer Abstoßungsreaktion. Im Gegensatz dazu sind Mjornstedt et al. der Meinung, dass panel-reaktive Antikörper bis zu einem Titer von 50% keine nennenswerten Auswirkungen auf das Transplantatüberleben haben.

4.2. Nicht-immunologische Risikofaktoren

Zu den nicht-immunologischen Faktoren zählen die arterielle Hypertonie, die glomeruläre Hyperfiltration, Medikamententoxizität, die ischämische Schädigung des Transplantates durch eine lange kalte Ischämiezeit und ein hohes Spenderalter (4, 9).

4.2.1. Spenderalter

Das Alter des Spenders >60 Jahre war in unserem Kollektiv mit einem schlechteren Transplantatüberleben assoziiert (p 0,013).

Prommool et al. (128) konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass Empfänger, die ein Transplantat eines Spenders >55 Jahre erhalten haben, eine schlechtere Langzeittransplantatüberlebensprognose haben.

Terasaki et al. (157) untersuchten neben Alter des Spenders auch den Einfluss des HLA- Übereinstimmung hinsichtlich Langzeitprognose. Postoperativ fielen bei Empfängern mit Organen älterer Spender signifikant häufiger klinische Komplikationen wie Anurie, erhöhte Nierenretentionsparameter und die Notwendigkeit temporärer Dialysebehandlungen auf. Bei der Berechnung der Transplantatüberlebensraten hatten Empfänger mit kompletter Übereinstimmung der HLA- Antigene sowie Organe junger Spender die beste Prognose. Desweiteren zeigte sich parallel mit steigendem HLA- Mismatch eine schlechtere Transplantatüberlebensrate, wobei Empfänger mit Organen von Spendern >60 Jahre unabhängig vom HLA- Mismatch eine schlechtere Prognose haben.

4.2.2. Arterielle Hypertonie

Neben der akuten und der chronischen Abstoßungsreaktion gilt die arterielle Hypertonie als ein bedeutender Risikofaktor für die Langzeitüberlebensrate nach Nierentransplantation (107), für die Entwicklung des chronischen Transplantatversagens (137, 167) und die Langzeitorganfunktionsrate (32, 53, 79, 126, 137).

Zum Zeitpunkt der Transplantation lag bereits bei 117/214 Patienten eine arterielle Hypertonie vor. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie 2 Jahre nach Transplantation betrug in unserem Patientenkollektiv 63% (81/129 Patienten). Dies entspricht den Ergebnissen anderer Autoren (115).

Erfreulicherweise konnten 75 % aller Patienten den Zielblutdruck von 140/ 90 mmHg erreichen. Hierzu war bei 10 Patienten eine Monotherapie, bei 26 Patienten eine Zweifachtherapie und bei 45 Patienten eine antihypertensive Therapie mit ≥ 3 Medikamenten notwendig.

Ein signifikanter Einfluss einer arteriellen Hypertonie auf die Organfunktion, wie Opelz und andere Autoren beobachteten, ließ sich in unserem Patientenkollektiv

aber nicht nachweisen. Das lässt sich am ehesten durch die Tatsache erklären, dass 75 % der Patienten den Zielblutdruck von $\leq 140/90$ mmHg erreichten.

Opelz zeigte in der Collaborative Transplant Studie an über 29.000 nierentransplantierten Patienten, dass eine systolische und diastolische Hypertonie einen negativen Einfluss auf die Langzeitorganfunktion haben. Lagen die Blutdruckwerte oberhalb von 140/90 mmHg waren sie mit einem erhöhten Risiko für ein Transplantatversagen verbunden (115). Diese Ergebnisse konnten durch weitere Autoren bestätigt werden (83, 138).

Bereits aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass eine arterielle Hypertonie bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen wie auch bei nierentransplantierten Patienten zu einem weiteren Fortschreiten der Niereninsuffizienz und der Entwicklung einer Proteinurie führt (43, 106, 109, 131). Unter einer effektiven antihypertensiven Therapie konnte dagegen das Fortschreiten der Nierenfunktionseinschränkung verlangsamt werden (105). Diese Ergebnisse ließen sich in mehreren Untersuchungen bei nierentransplantierten Patienten bestätigen. Durch eine konsequente Einstellung der arteriellen Hypertonie konnte die Funktionsdauer des Transplantates verbessert und das Fortschreiten der Funktionsverschlechterung verlangsamt werden (77, 107, 126).

Die arterielle Hypertonie gilt auch als der bedeutendste Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, wie z.B. einen cerebralen Insult oder einen Myokardinfarkt (83). Kardiovaskuläre Ereignisse stellen bei nierentransplantierten Patienten neben schwerwiegenden Infektionen die häufigste Todesursache dar (1). In unserem Patientenkollektiv wurden 27 kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb des Beobachtungszeitraums beobachtet. 7 verliefen letal.

4.2.3. Antihypertensive Medikation

Zur Verfügung stehen heute Arzneistoffe unterschiedlicher Substanzklassen mit verschiedenen Wirkungsmechanismen:

Betablocker, Calciumantagonisten, ACE- Inhibitoren, Angiotensinrezeptor-Blocker, Diuretika, Alphablocker und zentral angreifende Sympatholytika (114). Bisher konnte

keine Substanzklasse der vorhandenen Antihypertensiva einen eindeutigen Vorteil für die Langzeitfunktionsrate des Transplantatorgans zeigen.

Calciumantagonisten

Calciumantagonisten gelten als die Therapie der Wahl zur antihypertensiven Therapie bei nierentransplantierten Patienten unter Therapie mit Cyclosporin A (111, 154, 169). Die vorteilhaften Effekte ergaben sich durch die lokalen Wirkungen auf die renale Hämodynamik (166). In mehreren klinischen und experimentellen Studien zeigte sich, dass Calciumantagonisten eine durch Cyclosporin A induzierte Vasokonstriktion der afferenten Arteriole vermindern (47), zu einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Blutflusses führen (56, 135). Neben der Blutdrucksenkung beobachteten einige Autoren in den ersten Wochen nach Transplantation eine Verbesserung der Nierenfunktion (111, 154, 169). Andere Studien konnten diese Beobachtung nicht bestätigen. Es wurden aber nur kurze Beobachtungszeiträume zwischen 3- 12 Monaten beurteilt (85, 107, 126).

Eine Verbesserung der Nierenfunktion unter Therapie mit einem Calciumantagonisten ließ sich in unserem Patientenkollektiv nicht nachweisen.

34 Patienten benötigten eine Dreifachmedikation, bestehend aus einem Betablocker oder ACE- Inhibitor, einem Calciumantagonisten und einem Diuretikum.

Mehrere prospektive, randomisierte und placebo- kontrollierte Studien mit insgesamt 407 Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion innerhalb des Beobachtungszeitraums von 24 Monaten unter Therapie mit einem Calciumantagonisten (Nifedipin/ Nitrendipin) im Vergleich mit einem ACE-Hemmer(Lisinopril) oder Placebo (103, 130).

Diese Ergebnisse konnte in einer prospektiven, randomisierten Studie bei 39 Patienten unter Therapie mit Diltiazem nicht bestätigt werden. Die Therapiedauer betrug aber lediglich 3 Monate (85).

Shin et al hat 111 transplantierte Patienten unter Therapie mit Nifedipin mit vorliegenden historischen Kontrolldaten verglichen (145). Es wurde gezeigt, dass eine um Nifedipin ergänzte antihypertensive Therapie eine bessere

Transplantatfunktion und eine bessere Langzeitorganfunktion 5 Jahre nach Transplantation erzielte.

Betablocker

In einer prospektiven Vergleichsstudie bei 70 nierentransplantierten Patienten mit arterieller Hypertonie zwischen einem ACE- Inhibitor (Quinapril) und einem Betablocker (Atenolol) konnte zum Ende des Beobachtungszeitraumes von 24 Monaten eine signifikante Reduktion der Proteinurie unter Therapie mit dem ACE- Inhibitor beobachtet werden. Eine bessere Langzeitfunktionsrate konnte für keines der Präparate dokumentiert werden (64).

Diese Ergebnisse konnte Traindl et al. (162) bestätigen. Es ließ sich bereits nach 3 Monaten eine statistisch signifikante Reduktion der Proteinausscheidung ($2,98 \pm 2,06$ g/24 h auf $2,06 \pm 2,29$ g/24h) erzielen. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion wurde unter dem ACE- Hemmer nicht dokumentiert.

ACE Inhibitoren/ Angiotensinrezeptor- Antagonisten

ACE- Inhibitoren führen zu einer Vasodilatation an der efferenten Arteriole.

In den letzten Jahrzehnten wurden die Effekte von ACE- Inhibitoren auf die Nierenfunktion bei diabetischer Nephropathie und primären Glomerulonephritiden untersucht. Mehrere Studien zeigen, dass eine Blockade des Renin- Angiotensin- Systems das Fortschreiten der Niereninsuffizienz bei diabetischer Nephropathie (6) und primären Glomerulonephritiden verlangsamt (5, 60). Eine Proteinurie konnte reduziert werden (38, 93). Hinsichtlich einer Behandlung der arteriellen Hypertonie kamen die Autoren in zwei neueren Reviews zu der Schlussfolgerung, dass ACE- Inhibitoren nach Nierentransplantation sicher und effektiv sind (64, 132). Es gibt bisher keine kontrollierten Studien, die eine Überlegenheit der ACE- Inhibitoren in Bezug auf das Patienten- und Transplantatüberleben zeigen.

In unserem Patientenkollektiv wurde eine arterielle Hypertonie bei 45 Patienten mit einem ACE- Inhibitor (35%) behandelt. Lediglich 10 Patienten (6%) erhielten in unserem Patientenkollektiv einen Angiotensinrezeptor- Antagonisten zur antihypertensiven Therapie. Eine Kombinationstherapie aus einem ACE Hemmer und einem Angiotensinrezeptor- Antagonisten wurde nicht durchgeführt.

Unter Therapie mit einem ACE- Inhibitor kam es in unserem Patientenkollektiv zu einer Reduktion der Proteinurie. Die Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Bisher liegen nur wenige Erkenntnisse von Angiotensinrezeptor- Antagonisten für den Einsatz bei nierentransplantierten Patienten vor (5, 148).

Calvino und Ersoy konnten bei nierentransplantierten Patienten unter Therapie mit Angiotensinrezeptor- Antagonisten eine Reduktion der Proteinurie (17) und der Mikroalbuminurie (41) nachweisen.

Artz et al. erzielte unter Therapie mit ACE- Inhibitoren bei nierentransplantierten Patienten mit gesicherter chronischer Transplantatabstoßung eine signifikante Reduktion der Proteinurie und eine Verbesserung der Organfunktion (5).

4.2.4. Kalte Ischämiezeit

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Prognose des Transplantats scheint die kalte Ischämiezeit zu sein. Sie ist definiert als die Zeitspanne zwischen Explantation und dem Wiederaufwärmen direkt vor der Implantation in den Empfängerorganismus. Die kalte Ischämiezeit ist hauptsächlich durch den Transport bedingt.

Untersuchungen zur prognostischen Relevanz der kalten Ischämiezeit konnten zeigen, dass sich mit ansteigender Zeitspanne die Prognose für das Transplantat verschlechtert (22). Schon seit langem ist bekannt, dass kalte Ischämiezeiten >30 Stunden eine schlechtere Prognose verbunden sind.

Dies konnte am untersuchten Patientenkollektiv nicht nachvollzogen werden. Es lag eine nahezu konstante Zeitspanne zwischen 20- 25 Stunden vor. Im Durchschnitt betrug die kalte Ischämiezeit ~20 Stunden.

Für eine exaktere Untersuchung hinsichtlich einer Signifikanz ist sicherlich ein größeres Patientenkollektiv mit einer größeren zeitlichen Varianz zwischen Entnahme und Implantation notwendig.

Pathogenetisch werden zwei Mechanismen diskutiert. Zum einen kommt es trotz Kühlung des Gewebes bei längerdauernder Nicht-Perfusion zu Zelluntergängen mit der Folge einer Reduktion funktionierendes Nierenparenchyms (94). Zum anderen steigt bei längerer Minder- bzw. Nicht-Perfusion des Gewebes die Konzentration von freien Radikalen an (94, 139, 173). Bei anschließender Reperfusion kommt es nun zur Mobilisation, Anflutung und Konzentrierung freier Radikaler mit dem Resultat

einer Schädigung des transplantierten Organes, in der gegenwärtigen Literatur unter dem Begriff "Reperfusionsschäden" zusammengefasst wird (87, Schneeberger).

Diese Zellschädigung wiederum induziert die Freisetzung verschiedenster proinflammatorischer Zytokine (87) und Adhäsionsmoleküle (88) - wichtige pathogenetische Faktoren in der Entwicklung akuter sowie chronischer Abstoßungsreaktionen.

4.2.5. Proteinurie

Eine zentrale Stellung dieser Arbeit nahm die Proteinurie ein.

Aufgrund verschiedener Mechanismen, die sich im Transplantat abspielen, kommt es zu einer erhöhten Durchlässigkeit der glomerulären Basalmembran und folglich zur Proteinurie. Dies wird häufig nach Nierentransplantation beobachtet (48, 121). Eine intermittierende Proteinurie innerhalb von 6 Wochen nach Transplantation konnte bei ca. 85% der Patienten dokumentiert werden. Diese trat in erster Linie im Rahmen von akuten Abstoßungen auf. Es wurde keine negative Auswirkung auf die 3- oder 5-Jahres Transplantatfunktionsrate beobachtet (10, 165).

Eine persistierende Proteinurie dagegen stellt immer ein Symptom einer strukturellen Nierenerkrankung dar, auch wenn die Nierenfunktion noch normal ist (123). Als Ursachen gelten neben der akuten Abstoßung, die chronische Abstoßung/ Transplantatglomerulopathie, die wiederkehrende Grunderkrankung/ eine neu auftretende Glomerulonephritis, eine Refluxnephropathie oder eine Nierenvenenthrombose (10, 11, 27, 63, 165).

In mehreren unabhängigen Studien wurde die prognostische Bedeutung einer Proteinurie auf die Langzeitfunktion beurteilt (11, 19, 45, 51). Es wurden vorwiegend die Auswirkungen einer moderaten oder schwergradigen Proteinurie auf das Transplantatüberleben untersucht (48, 71). Der Schweregrad der Proteinurie spiegelt den Schweregrad der glomerulären Schädigung wider (48).

Eine schwergradige Proteinurie war mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung des chronischen Transplantatversagen oder mit einem Transplantatverlust verbunden (29, 111).

Die prognostische Bedeutung des Nachweises einer geringgradigen Proteinurie auf die Langzeitfunktionsrate ist bisher weitgehend unklar. Es war das Ziel dieser Analyse, die Bedeutung einer früh auftretenden, geringgradigen Proteinurie auf die Langzeitfunktionsrate zu untersuchen.

Diskussion

In unserem Patientenkollektiv entwickelten 23/129 Patienten (18%) eine Proteinurie $>0,5\text{g}/24\text{ h}$ 6 Monate nach Transplantation. Die Eiweißausscheidung in 24h betrug $0,46\pm 0,39\text{g}/24\text{h}$ nach 1 Monat, nach 6 Monaten $0,39\pm 0,44\text{g}/\text{l}$, nach 12 Monaten $0,37\pm 0,35\text{g}/\text{l}$ und nach 24 Monaten $0,86\pm 2,25$. Somit ist im Verlauf eine Zunahme der Proteinurie erkennbar, die aber nicht kontinuierlich ist. Ein Ansteigen der Proteinurie betrug $0,14\pm 0,7\text{ g}/24\text{ h}$ bei Patienten mit stabiler Nierenfunktion (Krea $<1,3\text{mg}/\text{dl}$) und $1,67\pm 4\text{ g}/24\text{ h}$ bei Patienten mit einem Serumkreatininanstieg von 50% zum Ausgangswert.

Diese Angaben decken sich mit Untersuchungen von Peddi und First, die eine persistierende Proteinurie mit einem durchschnittlichen Anteil von 30% der Patienten mehr als 6 Monate nach Nierentransplantation angeben (48, 122).

Wie bereits aus vorangegangenen Untersuchungen bekannt ist, gilt eine zunehmende Proteinurie als Prädiktor für schlechtere Überlebensraten bei den meisten Nierenerkrankungen (70).

Die Multivarianzanalyse ergab, dass bereits eine früh auftretende Proteinurie als Risikomarker für ein schlechteres Transplantatüberleben gilt.

Die 2- Jahres- Organfunktionsraten betragen in unserem Patientenkollektiv bei Patienten mit Proteinurie ($>0,5\text{g}/\text{die}$) 84% und 91% bei Patienten ohne Proteinurie.

Das Auftreten einer Proteinurie nach Nierentransplantation wurde als unabhängiger Risikomarker für ein schlechteres Transplantatüberleben identifiziert. Diese Beobachtung kann durch mehrere, unabhängige Studien bestätigt werden (10, 48, 66, 168).

Hohage und weitere Autoren konnten zeigen, dass bereits eine geringgradige, persistierende Proteinurie ($<1\text{g}/24\text{h}$) nach Transplantation mit einer schlechteren Langzeitfunktionsrate verbunden ist (45, 66, 132).

Hohage konnte in einer retrospektiven Analyse bei 327 transplantierten Patienten zeigen, dass bereits eine geringgradige, persistierende Proteinurie ($<1\text{g}/24\text{h}$) 6 Monate nach Transplantation mit einer schlechteren Langzeitfunktionsrate verbunden ist (66). Die 5- Jahres Organfunktionsrate betrug 85,6% bei Patienten ohne Proteinurie und lag bei 58,9% bei Patienten mit Proteinurie.

Neben einer schlechteren Langzeitfunktionsrate gilt eine persistierende Proteinurie als unabhängiger Risikofaktor für Morbidität und kardiovaskuläre Ereignisse (45, 134).

Zusätzlich wird die Proteinurie als ein bedeutender Einzelfaktor im Rahmen der chronischen Abstoßung diskutiert (8, 46, 93).

Eine neu aufgetretene Proteinurie war in unserem Patientenkollektiv mit einer langen kalten Ischämiezeit, dem Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen und einer arteriellen Hypertonie assoziiert. Daraus lässt sich folgern, dass es zu einer Proteinurie aufgrund verschiedener Faktoren kommt.

Anhand der Ergebnisse unserer Studie konnte gezeigt werden, dass eine Proteinurie ein früh auftretender prognostischer Marker nach Nierentransplantation ist.

Nach neueren Untersuchungen geht man davon aus, dass die Proteinurie an sich Schaden verursacht (16).

4.3. Management der Patienten nach Nierentransplantation

Eine Urin- Proteinexkretion bis zu 150 mg/die gilt als normal. Eine persistierende Proteinurie ist immer ein Hinweis für eine strukturelle Nierenschädigung, z.B. eine Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis). Im Rahmen dieser Erkrankungen ist eine progrediente Proteinurie mit einer schlechteren Überlebensrate (70) und einer höheren Mortalität assoziiert.

In Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse, ist es notwendig, eine Proteinurie nach Transplantation frühzeitig zu erfassen. Zum Screening für eine Mikroalbuminurie wird eine Albumin- spezifischer Teststreifen verwendet. Das Verhältnis Albumin/ Kreatinin sollte zur Verlaufskontrolle mit herangezogen werden.

Bei Nachweis einer Proteinurie im Spontanurin sollte eine quantitative Messung der Proteinurie im 24 h Sammelurin erfolgen. Im Rahmen der Nachsorge nach Transplantation ist zur Quantifizierung einer Proteinurie eine 24- h Sammelurinuntersuchung nach 3, 6, 9 und nach 12 Monaten und dann bei unauffälligem Befund halbjährlich zu wiederholen.

Diskussion

Für die Prognose der Patienten sind der Schweregrad und die Persistenz der Proteinurie entscheidend, auch wenn andere Risikofaktoren kontrolliert sind.

Dies ist wichtig, da sich offensichtlich für Patienten dieser Risikopopulation entscheidende therapeutische Konsequenzen ergeben.

Bei Nachweis einer Albuminurie bei nierentransplantierten Patienten ist die Interpretation des Testergebnisses deutlich schwieriger, da mehrere Faktoren hierfür verantwortlich sein können, die bei der Interpretation beachtet werden müssen:

- Zeitraum nach Transplantation
- Proteinurie durch Eigennieren möglich
- Abstoßung, Medikamententoxizität
- Rekurrenz der Grunderkrankung

Für diese Risikopopulation im Besonderen ist die konsequente Blutdruckeinstellung von entscheidender Bedeutung. Es hat sich gezeigt, dass durch eine konsequente Blutdruckeinstellung das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse reduziert und die Langzeitorganfunktion verbessert werden konnte.

Die Zielblutdruckwerte sollten laut Empfehlung $< 130/85$ mmHg bei Patienten ohne Proteinurie und bei Patienten mit Proteinurie $< 125/75$ mmHg betragen, um eine Progression der Nierenerkrankung zu verlangsamen. Durch den frühzeitigen Einsatz eines ACE- Inhibitors ließ sich eine besonders günstige Beeinflussung der Proteinurie nachweisen (13).

Screening- Untersuchungen für alle identifizierten und beeinflussbaren Risikofaktoren sollten in die Nachsorge aufgenommen werden. Besondere Beachtung sollte kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere der arteriellen Hypertonie und einem Diabetes mellitus, geschenkt werden (25).

Diabetikern wird eine jährliche Kontrolluntersuchung auf Mikroalbuminurie empfohlen, da eine Mikroalbuminurie als früher Marker für eine diabetische Nephropathie und erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität darstellt (20).

4.4. Empfehlung der Fachgesellschaften und Behandlungsziele

Zahlreiche Studien in der Literatur belegen, dass die Langzeitorganfunktion nach Nierentransplantation entscheidend von einer konsequenten Blutdruckeinstellung abhängt. Seit der Veröffentlichung der Modification of Diet and Renal Disease Study

(MDRD) (81, 82), ist bekannt, dass bei einer optimalen Blutdruckeinstellung mit Blutdruckwerten $<125/75$ mmHg die Progression einer Nierenerkrankung bei Patienten mit Proteinurie $>1\text{g/Tag}$ verlangsamt werden kann. Durch den frühzeitigen Einsatz eines ACE- Inhibitors ist eine besonders günstige Beeinflussung der Proteinurie zu erwarten (64). Bei Patienten ohne Proteinurie gilt ein Blutdruck von $130/85$ mmHg als Zielblutdruck.

Laut Empfehlung der Amerikanischen Transplantationsgesellschaft sind bereits in der frühen Phase nach Transplantation Blutdruckwerte $<140/90\text{mmHg}$ oder niedriger zu erzielen (79). Im Vergleich dazu, hat die National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease bei nierentransplantierten Patienten ohne Proteinurie Zielblutdruckwerte $< 130/85\text{mmHg}$, bei Patienten mit Proteinurie $<125/75\text{mmHg}$ empfohlen.

Diese Empfehlungen hat die Europäische Renal Association weitgehend übernommen.

In den K/DOQI Leitlinien lautet die Empfehlung bei bestehender Proteinurie oder bei Begleiterkrankungen wie z.B. ein Diabetes mellitus Blutdruckwerte $<125/75\text{mmHg}$ zu erzielen (113).

Trotz dieser vielfachen Empfehlungen muss die ideale Blutdruckeinstellung und Therapie bei nierentransplantierten Patienten als noch nicht abschließend geklärt gelten.

Durch die konsequente Blutdruckeinstellung wird ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Entwicklung einer chronischen Abstoßung günstig beeinflusst. Bisher gibt es keine Evidenz- basierte Therapie für die chronische Transplantatnephropathie. Die Prävention des chronischen Transplantatversagens bleibt somit eine große Herausforderung für die betreuenden Nephrologen (18, 67, 164).

4.5. Schlussfolgerung und Ausblick

Ein Hauptproblem retrospektiver Analysen ist die Gleichzeitigkeit, mit der verschiedene Parameter das Ergebnis beeinflussen. Dies gilt in der vorliegenden Arbeit insbesondere für therapeutische Maßnahmen. Zudem lassen sich einzelne Einflussparameter und ihre Auswirkung häufig nicht exakt voneinander trennen.

Diskussion

Therapieentscheidungen müssen im Einzelfall sorgfältig unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur abgewogen werden.

Die hier genannten Risikofaktoren, welche die Entstehung des chronischen Transplantatversagens begünstigen, sind nicht vollständig. Weitere Faktoren wie z.B. Non- Compliance des Patienten, Nikotinkonsum, unzureichende Immunsuppression wären zu diskutieren.

Bei der chronischen Transplantatdysfunktion handelt es sich um einen dynamisch-progredient verlaufenden Prozeß, der insbesondere durch akute Ereignisse innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation beeinflusst wird. Der Prozeß läuft sehr viel rascher ab, je häufiger das Transplantat schädigenden Einflüssen ausgesetzt ist.

Kann eine gezielte, früh einsetzende Therapie unter Berücksichtigung potentieller Risikofaktoren, die sich im Transplantat abspielenden Vorgänge in entscheidender Weise aufhalten oder günstig beeinflussen?

V. Zusammenfassung

Neue immunsuppressive Therapiestrategien haben zu einer deutlichen Verbesserung des Transplantat- und Patientenüberlebens geführt. Für die Verschlechterung der Langzeitfunktionsrate sind neben der chronischen Abstoßung und Infektionen v.a. kardiovaskuläre Komplikationen verantwortlich. Die arterielle Hypertonie nach Nierentransplantation trägt zur hohen Inzidenz kardiovaskulärer Folgeerkrankungen sowie ihrerseits zum Auftreten der chronischen Abstoßung bei und gilt so als der wichtigste Risikofaktor für das chronische Transplantatversagen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde zu potentiell relevanten prognostischen Parametern für die Transplantatüberlebensprognose Stellung genommen.

Die Erhebung der Daten erfolgte anhand der Patientenkartei des Transplantationszentrums des Universitätsklinikums Tübingen. Untersucht wurden Patienten, bei denen am Universitätsklinikum Tübingen zwischen dem 1.1.1995 und 5.7.2000 primär erfolgreich entweder eine Kadavernieren-, eine Lebendnieren- oder eine kombinierte Nieren- und Pankreas-Transplantation durchgeführt wurde. In die Auswertung wurden 129 Patienten einbezogen, für die eine Organfunktionsrate von mindestens einem Jahr dokumentiert war.

Bei der Analyse klinischer Daten wurden sowohl für das Gesamtkollektiv Alter und Geschlecht des Empfängers und des Spenders, HLA- Mismatch, der Titer panelreaktiver Antikörper, die kalte Ischämiezeit sowie die Anzahl postoperativer Hämodialysebehandlungen ausgewertet, als auch für Patienten mit arterieller Hypertonie und Proteinurie. Für den Risikofaktor Hypertonie bezog sich dabei sowohl auf den Zeitpunkt vor Transplantation als auch aufgetretene Blutdruckerhöhungen nach der Transplantation. Die Proteinurie dagegen wurde nur dann als Risikomerkmak eingestuft, wenn sie nach Organtransplantation erstmals beobachtet wurde. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der klinischen Charakteristika.

Bei der Bestimmung potentiell relevanter prognostischer Parameter für die Transplantatüberlebensprognose wurden folgende Faktoren untersucht: Das Auftreten einer akuten Abstoßungsreaktion, die Grunderkrankung, das Alter und Geschlecht, der Blutdruck, das HLA- Mismatch (HLA-A, HLA-B, HLA-DR), Anzahl postoperativer Hämodialysebehandlungen, die kalte Ischämiezeit, sowie die Titer

Zusammenfassung

panel-reaktiver Antikörper vor Nierentransplantation und das Auftreten einer Proteinurie.

Eine prognostische Signifikanz der verschiedenen Risikofaktoren wurde mittels univariater Analysen ermittelt. Zusätzlich wurde zur Abhängigkeitsprüfung der einzelnen Faktoren eine multivariate Analyse durchgeführt.

Patienten mit akuten Abstoßungsreaktionen haben eine signifikant schlechtere Transplantatüberlebensprognose. Daneben konnten eine neu aufgetretene Proteinurie ($p=0,031$), Anzahl postoperativer Hämodialysebehandlungen ($p=0,015$) und das Alter des Spenders ($p=0,013$) als weitere signifikante Einflußgrößen für eine schlechte Transplantatüberlebensprognose mittels multivariater Analyse identifiziert werden. Die anderen untersuchten Faktoren zeigten keinen signifikanten Einfluß auf das Transplantatüberleben.

Nierentransplantierte Patienten haben gegenüber der Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, für Nichtdiabetiker 6,4 fach erhöht, für Diabetiker 20,8fach. Kardiovaskuläre Ereignisse stellen die häufigste Todesursache für nierentransplantierte Patienten mit funktionierendem Transplantat dar. Als wichtigste Risikofaktoren hierfür gelten die arterielle Hypertonie, eine vorbestehende koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und eine eingeschränkte Transplantatfunktion.

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie liegt zwischen 50- 85%. Die Genese der arteriellen Hypertonie nach Nierentransplantation ist multifaktoriell.

Entsprechend den Empfehlungen der "National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease" sollten die Zielblutdruckwerte bei nierentransplantierten Patienten ohne Nachweis einer Proteinurie $<135/85$ mmHg und bei Nachweis einer Proteinurie $<125/75$ mmHg betragen.

Bisher konnte keine Substanzgruppe in der antihypertensiven Therapie eine Überlegenheit zeigen. Bei der Auswahl des Präparates zur antihypertensiven Therapie sind die Komorbiditäten des Patienten zu berücksichtigen.

ACE – Inhibitoren und AT- I- Blocker führen zu einer signifikanten Reduktion der Proteinurie.

Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat eine Reihe von klinischen Studien gezeigt, dass eine Proteinurie nach Nierentransplantation ein signifikanter Marker einer schlechteren Langzeitfunktionsrate ist und als unabhängiger Risikofaktor für Morbidität und kardiovaskuläre Ereignisse gilt. Unsere Ergebnisse lassen folgern, dass eine persistierende Proteinurie – vergleichbar bei chronischen Nierenerkrankungen - als exzellenter Marker für eine schlechtere Langzeitfunktionsrate in Betracht gezogen werden kann. Diese Ergebnisse stimmen mit denen früherer Studien überein.

Bereits eine geringgradige Proteinurie hat eine schlechtere Prognose und einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben.

Eine engmaschige Kontrolle der Patienten nach Nierentransplantation ist notwendig, um möglichst frühzeitig eine Proteinurie zu erfassen. Hierdurch kann eine Optimierung der Therapie ermöglicht werden und der Langzeitverlauf günstig beeinflusst werden.

Angesichts des bestehenden Organmangels sind eine konsequente Blutdruckeinstellung und die Reduktion der Proteinurie von entscheidender Bedeutung, um die Nierenfunktion nach Transplantation möglichst langfristig zu erhalten, auch vor dem Hintergrund, dass bisher keine Evidenz basierte Therapie für die chronische Transplantatnephropathie existiert.

VI. Literaturverzeichnis

1. Aakhus S, Dahl, K, Wideroe, E. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dialysis Transplantation* 1999; 14: 648-654.
2. Abu-Romeh SH, El-Khatib D, Rashid A, Patel M, Osman N, Fayyad M, Scheihoni A, Higazi AS. Comparative effects of enalapril and nifedipine on renal hemodynamics in hypertensive renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 1992; 37: 183- 188
3. Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC, Saxena S, Mehta S, Guleria S, Dwivedi SN, Mehra NK. Results of conversion from triple-drug to double-drug therapy in living related renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59(1):27-31.
4. Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores PF, Gruessner R, Najarian JS. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55:752-757
5. Artz MA, Hilbrands LB, Borm G, Assmann KJ, Wetzels JF. Blockade of the renin- angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(11): 2852- 2857.
6. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; Vol 50; 1641 – 1650,
7. Barenbrock M, Colmorgen U, Firschka E, Gellert J, Lippert J, Schröder K, Spieker C, Voigt- Ladner G, Wagner K, Neumayer HH, Rahn KH. A multicenter, randomized, double- blind, placebo-controlled, two-year trial to study the effect of nitrendipine on chronic renal transplant function. *Clin Nephrol* 1995; 43: 388- 391.
8. Barnas U, Schmidt A, Haas M, Kaider A, Tillawi S, Wamser P, Mayer G. Parameters associated with chronic renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 Suppl 2: 82-85.
9. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DE, Gores PF, Gruessner RW, Najarian JS. Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993; 55(5):993-995.
10. Bear RA, Sugar L, Paul M. Nephrotic syndrome and renal failure secondary to lithium carbonate therapy. *Can Med Assoc J.* 1985 Apr 1;132(7):735-7. No abstract available.
11. Bear RA, Aprile M, Sweet J, Cole EH. Proteinuria in renal transplant recipients: incidence, cause, prognostic importance. *Transplant Proc.* 1988; 20:1235-1236.
12. Bennett WM, Porter GA. Cyclosporine associated hypertension. *Am J Med* 1988; 85:131-133
13. Bia MJ. Nonimmunologic causes of late graft loss. *Kidney Int* 1995; 47: 1470-1480
14. Borchhardt, K, Haas N, Yilmaz N et.al. Low dose angiotensin converting enzyme inhibition and glomerular permselectivity in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1997; 52: 1622- 1625.

15. Budde K, Glander P, Diekmann F, Waiser J, Fritsche L, Dragun D, Neumayer HH. Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1333–1345.
16. Burton C, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1996 Jun;27(6):765-75. Review.
17. Calvino J, Lens XM, Romero R, Sanchez- Guisande D. Longterm anti-proteinuric effect of Losartan in renal transplant recipients treated for hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 82-86
18. Carpenter CB. Long-term failure of renal transplants: adding insult to injury. *Kidney Int Suppl* 1995; 50:S40-4.
19. Castela AM, Grino JM, Seron D, Andres E, GilVernet S, Bover J, Carrera M, Torras J, Alsina J. Pathological differential diagnostica of proteinuria and late failure after renal transplantation. *Transplant Proc*. 1992; 24(1):110-112.
20. Cecka JM, Gjertson D, Terasaki PI. Do prophylactic antilymphocyte globulins (ALG and OKT3) improve renal transplant survival in recipient and donor high-risk groups? *Transplant Proc* 1993; 25(1 Pt 1):548-9.
21. Cecka JM, Terasaki PI. Early rejection episodes. *Clin Transpl* 1989; 425-34.
22. Cecka JM, Terasaki PI. The UNOS scientific renal transplantation registry. In: Terasaki P, Cecka JM, eds. *Clinical transplants 1994*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1995: 1. Cecka JM, Terasaki PI. The UNOS scientific renal transplant registry. *United Network for Organ Sharing. Clin Transpl* 1995; 1-18.
23. Cecka JM. Early rejection: determining the fate of renal transplants. *Transplant Proc* 1991; 23: 1263- 1264
24. Cecka JM, Cho YW, Terasaki PI. Analyses of the UNOS Scientific Renal Transplant Registry at three years--early events affecting transplant success. *Transplantation* 1992; 53(1):59-64.
25. Cecka JM. Results of more than 1000 recent living-unrelated donor transplants in the United States. *Transplant Proc*. 1999;31(1-2):234.
26. Chapman JR, Marcen R, Arias M, Raine AEG, Dunnill MS, Morris PJ. Hypertension after renal transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 860- 864.
27. Cheigh JS, Mouradian J, Susin M, Stubenbord WT, Tapia L, Riggio RR, Stenzel KH, Rubin AL. Kidney transplant nephroti syndrome: relationship between allograft histopathology and natural course. *Kidney Int* 1980; 18(3): 358- 165.
28. Cheigh JS, et al. Hypertension in kidney transplant recipients. Effect on long-term renal allograft survival. *Am J Hypertens* 1989;2:341-348.
29. Cheigh JS, Wang J, Fine P, Riggio RR, Rubin AL, Stenzel KH Hypertension and decreased graft survival in long-term kidney transplant recipients. *Transplantation Proc*. 1985; 17:174-175.
30. Cho YW, Cecka JM, Terasaki PI. HLA matching effect: better survival rates and graft quality. In: Terasaki P, Cecka JM, eds. *Clinical transplants 1994*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1995: 435.
31. Connolly, J. K., Dyer, P. A., Martin, S., Parrott, N. R., Pearson, R. C. und

- Johnson, R. W. (1996). Importance of minimizing HLA-DR mismatch and cold preservation time in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 61, 709–714.
32. Cosio FG, Dillon JJ, Falkenhain ME, Tesi RJ, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Ferguson RM. Racial differences in renal allograft survival: the role of systemic hypertension. *Kidney Int* 1995; 47(4):1136-41.
 33. Cosio FG, Pelletier RP, Sedmak DD, Pesavento TE, Henry ML, Ferguson RM. Renal allograft survival following acute rejection correlates with blood pressure levels and histopathology. *Kidney Int.* 1999; 56(5):1912-9.
 34. Curtis JJ, Laskow DA, Jones PA, Julian BA, Gaston RS, Luke RG. Captopril-induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporine-treated hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1570- 1574
 35. Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Diethelm AG. Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium dependent. *The Am J Med* 1988; 85: 134- 138
 36. Curtis JJ. Hypertension and kidney transplantation. *Current Opinion Nephrology and Hypertension* 1992; 1:100-105
 37. Curtis JJ. Hypertension and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 1986;7(3):181-96.
 38. Curtis JJ. Hypertension following kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 1994;23:471-475
 39. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Trans plant* 2004; 4: 1869–1875
 40. Elion GB. The George Hitchings and Gertrude Elion Lecture. The pharmacology of azathioprine. *Ann NY Acad Sci* 1993; 685: 400–407
 41. Ersoy A, Dilek K, Usta M et al. Angiotensin-II receptor antagonist losartan reduces microalbuminuria in hypertensive renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2002; 16: 202- 205
 42. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolatemofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321–1325
 43. Fellström B, Dimeny E, Larsson E, Klareskog L, Tufveson G, Rbin K. Importance of PDGF receptor expression in accelerated atherosclerosis-chronic rejection. *Transplant Proc.* 1989; 21 (4): 3689-91.
 44. Ferguson R. Acute rejection episodes- Best predictor of long-term primary cadaveric renal transplant survival. *Clin Transplantation* 1994; 8: 328- 331
 45. Fernandez- Fresnedo G, Plaza JJ, Sanchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar- Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 3): iii47- iii51.
 46. Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Petersen J. Renal artery stenosis in kidney transplants. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 142-148
 47. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal

- transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4: S30-S36
48. First MR, Vaidya PN, Maryniak RK, Weiss MA, Munda R, Fidler JP, Penn I, Alexander JW. Proteinuria following transplantation. Correlation with histopathology and outcome. *Transplantation* 1984; 38: 607- 612
 49. First MR. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 May;18 Suppl 1:i3-6.
 50. Flechner SM, Feng J, Mastroianni B, Savas K, Arnovitz J, Moneim H, Modlin CS, Goldfarb D, Cook DJ, Novick AC. The effect of 2-gram versus 1-gram concentration controlled mycophenolate mofetil on renal transplant outcomes using sirolimus-based calcineurin inhibitor drug-free immunosuppression. *Transplantation.* 2005 Apr 27;79(8):926-34.
 51. Fontan MP, Rodriguez-Carmona A, Falcon TG, Valdés F. Early proteinuria in renal transplant recipients treated with cyclosporin. *Transplantation* 1999; 67: 561-568
 52. Freese, P, Svalander CT, Molne J, Norden G, Nyberg G. Chronic allograft nephropathy-biopsy findings and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2401-2406
 53. Frei U, Schindler R, Wieters D, Grouven U, Brunkhorst R, Koch KM. Pretransplant hypertension: a major risk factor for chronic progressive renal allograft dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(7): 1206- 11.
 54. Gabow, PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:332-342
 55. Gjertson DW. Survival trends in long-term first cadaver-donor kidney transplants, in *Clinical Transplants 1990*, edited by Terasaki PI, Cecka JM, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991, p 225- 235.
 56. Grekas D, Dioudis C, Kalevrosoglou I, Alivanis P, Derveniotis V, Tourkatonis A. Renal hemodynamics in hypertensive renal allograft recipients: effects of calcium antagonists and ACE inhibitors. *Kidney Int* 1996; 49(suppl 55):S97-S100
 57. Halloran PF. Risk factors in renal transplantation and implications for immunosuppressive therapy. *Transplant Proc.* 1999 Feb-Mar;31(1-2):351-2.
 58. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351 (26): 2715-2729
 59. Hamburger J. The beginning of kidney transplantation. *Rev Prat.* 1989 Jun 8;39(18):1615-6.
 60. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, el Esper N, Fournier A, Godin M, Durand D, Chanard J, Mignon F, Suo JM, et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ.* 1994;309: 833-7.
 61. Hariharan, S., Johnson, C. P., Bresnahan, B. A., Taranto, S. E., McIntosh, M. J. und Stablein, D. (2000). Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N.Engl.J.Med.*, 342, 605–612.
 62. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney

- transplant survival. *Kidney Int* 2002; 61(1):311-318.
63. Harlan WR Jr, Holden KR, Williams GM, Hume DM. Proteinuria and nephrotic syndrome associated with chronic rejection of kidney transplants. *N Engl J Med* 1967; 277(15): 769- 76.
 64. Hausberg M, Barenbrock M, Hohage H, Müller S, Heidenreich S, Rahn KH. ACE Inhibitor versus β -Blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients. *Hypertension* 1999;33: 862- 868
 65. Held, P. J., Kahan, B. D., Hunsicker, L. G., Liska, D., Wolfe, R. A., Port, F. K., Gaylin, D. S., Garcia, J. R., Agodoa, L. Y. und Krakauer, H. (1994). The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. *N.Engl.J.Med.*, 331, 765–770.
 66. Hohage H, Kleyer U, Brückner D, August C, Zidek W, Spieker C. Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Nephron* 1997;75: 160- 165
 67. Hostetter TH. Chronic transplant rejection *Kidney Int* 1994; 46: 266-279
 68. Humar A, Payne WD, Sutherland, DE, Matas AJ. Clinical determinants of multiple acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69:2357- 60.
 69. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantations in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 1955; 34(2): 327- 82.
 70. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end- stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63:1468- 1474.
 71. Jeong HJ, Kim YS, Oh CK, Park K, Choi IJ. Proteinuria after renal allograft: assessment based on severity and causes. *Transplant Proc.* 1994; 26: 2132-2133.
 72. Jindal RM, Hariharan S. Chronic rejection in kidney transplants. An in-depth review. *Nephron* 1999 ; 83(1) : 13-24
 73. Joosten Sa, van Kooten C, Paul LC. Pathogenesis of chronic allograft rejection. *Transplant Int* 2003; 16 (3): 137-145.
 74. Kahan BD, Mickey R, Flechner SM, et al. Multivariate analysis of risk factors impacting on immediate and eventual cadaver allograft survival in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation* 1987; 43: 65.
 75. Kahan, BD, Podbielski J et al. (1998) Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus/cyclosporine combination regimen for renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1040–1046.
 76. Kahan BD, Rapamune US Study Group. Efficacy of sirolimus compared with with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet.* 2000; 356:194-202.
 77. Kasiske B. Possible causes and consequences of hypertension in stable renal transplant patients. *Transplantation* 1987; 44: 639- 643
 78. Kasiske BL, Kalil RSN, Lee HS, Rao KV. Histopathologic findings associated with a chronic, progressive decline in renal allograft function. *Kidney Int* 1991;

- 40, 514- 524.
79. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 158- 165.
 80. Kirkman RL, Strom TB, Weir MR, Tilney NL. Late mortality and morbidity in recipients of long-term renal allografts. *Transplantation* 1982; 34(6): 347-351.
 81. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330(13): 877-884
 82. Klahr S, Morrissey J. Angiotensin II and gene expression in the kidney. *Am J Kid Dis* 1998; 31(1): 171-176
 83. Kokado Y, Takahara S, Kameoka H, Okuyama A. Hypertension in renal transplant recipients and its effect on long-term renal allograft survival. *Transplantation Proc* 1996, 28: 1600- 1602
 84. Lacombe M. Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man. *Ann Surg* 1975; 181:283-289
 85. Ladefoged SD, Pedersen E, Hammer M, Rasmussen KC, Hansen FM, Andersen CB. Influence of diltiazem on renal function and rejection in renal allograft recipients receiving triple-drug immunosuppression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 543-547
 86. Land W, Schneeberger H, Schleibner S, Illner WD, Abendroth D, Hillebrand G, Gokel JM, Albert E, Fornara P. Long-term results in cadaveric renal transplantation under cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 1991; 23(1 Pt 2):1244-6
 87. Land W. Future challenges in immunosuppression. *Transplant Proc.* 1998; 30:1580-4.
 88. Land W. Postischemic reperfusion injury and cytokines. *Transplant.Proc.*1998, 30, 4237–4238.
 89. Leggat JE Jr, Ojo AO, Leichtman AB, Port FK, Wolfe RA, Turenne MN, Held PJ. Long-term renal allograft survival: prognostic implication of the timing of acute rejection episodes. *Transplantation.* 1997; 63(9):1268-72.
 90. Lin J, Valeri AM, Markowitz GS, D`Agati VD, Cohen DJ, Radhakrishnan J. Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2002; 73: 783- 788
 91. Luke RG. Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1987;31:1024-1037
 92. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32(5 Suppl 3):S120-41
 93. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000 283,633-638
 94. Massberg, S. und Messmer, K. (1998). The nature of ischemia/reperfusion injury. *Transplant.Proc.*, 30, 4217–4223.

95. Massy ZA, Guijarro C, Kasiske B. Clinical predictors of chronic renal allograft rejection. *Kidney Int* 1995; 48 (suppl 52), S85-S88
96. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2). *Transplantation* 1994;57: 857-859
97. Matas AJ. Chronic rejection in renal transplant recipients- Risk factors and correlates. *Clin Transplantation* 1994;8:332-335
98. Mathew TH. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 1998; 65(11):1450-4. Erratum in: *Transplantation* 1998 Sep 27;66 (6):817.
99. Mehrens T, Thiele S, Suwelack B, Kempkes M, Hohage H. The beneficial effect of calcium channel blockers on long-term kidney transplant survival are independent of blood-pressure reduction. *Clin Transplantation* 2000;14:257-261.
100. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant.* 2004;4(3):378-83.
101. Merion RM, White DJ, Thiru S, Evans DB, Calne RY. Cyclosporine: five years' experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med.* 1984; 310(3):148-154.
102. Michon, L., Hamburger, J., Economos, N., Delinotte, P., Richet, G., Vaysee, J. und Antoine, B. (1953). Une Tentative de Transplantation Renale chez L'Homme: Aspects medicolaux et Biologiques. *La Presse Medicale*, 61, 1419.
103. Midvedt K, Hartmann A, Holdaas H, Fauchald P. Efficacy of nifedipine or lisinopril in the treatment of hypertension after renal transplantation: a double-blind randomised comparative trial. *Clin Transplantation* 2001;15:426-431
104. Midvedt K, Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(7):1166-9.
105. Mimran A, Ribstein J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus calcium antagonists in the progression of renal diseases. *Am J Hypertens* 1994; 7: S73- S81
106. Modlin C, Goldfarb D, Novick AC. Hyperfiltration nephropathy as a cause of late graft loss in renal transplantation. *World J Urol.* 1996; 14(4):256-64.
107. Mourad G, Ribstein J, Mimran A. Converting enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine-treated renal transplants. *Kidney Int* 1993; 43: 419-425
108. Murray JE, Tilney NL, Wilson RE. Renal transplantation: a twenty-five year experience. *Ann Surg.* 1976; 184(5):565-73.
109. Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Boshkos C, Stinson E, Luetscher JA, Whitney DJ, Krasny D, Coplou NS, et al. The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int.* 1988; 33(2):590-600.
110. Nankivell, BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic

- allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349:2326-2333
111. Neumayer HH, Kunzendorf U, Schreiber M. Protective effects of calcium antagonists in human renal transplantation. *Kidney Int* 1992; 41(suppl.36):S87-93.
 112. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997 Apr 15;63(7):968-74.
 113. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, Wolfe RA, Agodoa LY, Kaplan B. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000; 69: 2405–2409
 114. Olyaei, AJ, deMattos AM, Bennett WM. A practical guide to the management of hypertension in renal transplant recipients. *Drugs* 1999; 58: 1011-1027
 115. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kid Int* 1998; 53: 217- 222
 116. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2002 Feb 21;346(8):580-90.
 117. Paul LC, Benediktsson H. chronic transplant rejection: magnitude of the problem and pathogenetic mechanisms. *Transplant Rev* 1993; 7: 96.
 118. Paul LC, Benediktsson H. Post-transplant hypertension and chronic renal allograft failure. *Kidney Int* 1995;48 (suppl 52.) p S- 34- S37
 119. Paul LC, Hayry P, Foegh M, Dennis MJ, Mihatsch MJ, Larsson E, Fellstrom B. Diagnostic criteria for chronic rejection/accelerated graft atherosclerosis in heart and kidney transplants: joint proposal from the Fourth Alexis Carrel Conference on Chronic Rejection and Accelerated Arteriosclerosis in Transplanted Organs. *Transplant Proc*. 1993; 25(2):2022-3.
 120. Paul LC. Chronic renal transplant loss. *Kidney Int* 1995; 47: 1491-1499
 121. Paul LC. Immunologic risk factors for chronic renal allograft dysfunction. *Transplantation* 2001, 71, SS17–SS23.
 122. Peddi, VR, Dean, DE, Hariharan, S, Cavallo T, Schroeder, TJ, First MR. Proteinuria following renal transplantation: Correlation with histopathology and outcome. *Transplantation Proceedings* 1997; 29: 101- 103
 123. Perez Fontan M, Rodriguez-Carmona A, Garcia Falcon T, Fernandez Rivera C, Valdes F. Early immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1999 Jan;33(1):21-28.
 124. Philippi PJ, Reynolds J, Yamauchi H, Beering SC. Persistent proteinuria in asymptomatic individuals: Renal biopsy studies on 50 Patients. *Milit Med*. 1966; 131: 1311-7.
 125. Pollard SG, Lear PA, Ready AR, Moore RH, Johnson RW. Comparison of microemulsion and conventional formulations of cyclosporine A in preventing acute rejection in de novo kidney transplant patients. The U.K. Neoral Renal Study Group. *Transplantation*. 1999; 68(9):1325-31.

126. Ponticelli C, Montagnino G, Aroldi A, Angelini C, Braga M, Tarantino A. Hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1993;21: (suppl 2)73- 78
127. Ponticelli C, Tarantino A, Montagnino G. Controlled trials with cyclosporine in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 1994 Oct;26(5):2490-2.
128. Prommool S., Jhangri G. S., Cockfield S. M. und Halloran P. F. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J.Am.Soc.Nephrol.*2000; 11, 565– 573.
129. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* 1999; 55(2):713-23.
130. Rahn KH, Barenbrock M, Fritschka E, Heinecke A, Lippert J, Schroeder K, Hauser I, Wagner K, Neumayer HH. Effect of nitrendipine on renal function in renal-transplant patients treated with cyclosporin: a randomised trial. *Lancet.* 1999; 23;354:1415-20.
131. Raine AE. Does antihypertensive therapy modify chronic allograft failure? *Kidney Int Suppl.* 1995; 52:S107-11.
132. Remuzzi G, Perico N. Routine renin-angiotensin system blockade in renal transplantation? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002 Jan;11(1):1-10. Review.
133. Ritz E, Horsch R, Tschöpe W, Dreikorn K. Hypertonie nach Nierentransplantation. *München Med Wochenschr* 1984; 126:1334- 1338
134. Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, IJzermans JN, Weimar W. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001; 72: 438-444
135. Ruggenenti P, Perico N, Mosconi L, Gaspari F, Benigni A, Amuchastegui CS, Bruzzi I, Remuzzi G. Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int.* 1993; 43(3):706-11.
136. Samaniego M, Baldwin WM, Sanfilippo F. Delayed graft function: immediate and late impact.*Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997 Nov;6(6):533-7.
137. Sanders CE, Curtis JJ. Role of hypertension in chronic renal allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl* 1995; 55: S43- 47
138. Schindler R, Tanriver Y, Frei U. Hypertension and allograft nephropathy-- cause, consequence, or both? *Nephrol Dial Transplant* 2000 Jan;15(1):8-10.
139. Schneeberger, H., Schleibner, S., Illner, W. D., Messmer, K. und Land, W. (1993). The impact of free radical-mediated reperfusion injury on acute and chronic rejection events following cadaveric renal transplantation. *Clin.Transpl.*, 219-232.
140. Schnitzler MA, Hollenbeak CS, Cohen D S, Woodward RS, Lowell JA, Singer GG, Tesi RJ, Howard TK, Mohanakumar T und Brennan DC. The economic implications of HLA matching in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med.*

- 2000; 341, 1440–1446.
141. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Nov;9(11):2135-41.
 142. Schweitzer EJ, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Gores PF, Dunn DL, Sutherland DE, Najarian JS. Causes of renal allograft loss. Progress in the 1980s, challenges for the 1990s. *Ann Surg*. 1991; 214(6):679-88.
 143. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 2003; 35 [Suppl 3]: 7–14.
 144. Sennesael J, Lamote J, Violet I, Tasse S, Verbeelen D. Comparison of perindopril and amlodipine in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Hypertension* 1995;26: 436- 444
 145. Shin GT, Cheigh JS, Riggio RR, Suthanthiran M, Stubenbord WT, Serur D, Wang JCL, Rubin AL, Stenzel KH. Effect of nifedipine on renal allograft function and survival beyond one year. *Clin Nephrol* 1997; 47: 33-36
 146. Shishido S, Asanuma H, Nakai H, Mori Y, Satoh H, Kamimaki I, Hataya H, Ikeda M, Honda M, Hasegawa A. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(4):1046-52.
 147. Sijpkens YW, Doxiadis II, Mallat MJ, de Fijter JW, Bruijn JA, Claas FH, Paul LC. Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *Transplantation*. 2003; 75(2):204-8.
 148. Smith RB, Cosimi AB, Lordon R, Thompson AL, Ehrlich RM. Diagnosis and management of arterial stenosis causing hypertension after successful renal transplantation. *J Urol* 1976; 115:639-642
 149. Solez K, Axelsen RA. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection. *Kidney Int* 1993; 44: 411- 422
 150. Solez K. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of chronic rejection in renal allografts. *Clin Transplantation* 1994; 8:345-350
 151. Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaltzman JS. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis*. 2000 Jan;35(1):58-63.
 152. Sumrani N, Cacciarelli TV, Georgi B, Daskalakis P, Miles AM, Goldberg K, Hong JH, Sommer BG. Contribution of acute rejection to renal allograft loss from chronic rejection. *Transplant Proc*. 1993;25(3):2259-60.
 153. Sumrani N, Delaney V, Daskalakis P, Hong JH, Cacciarelli TV, Sommer BG. The detrimental effect of early rejection on long-term renal allograft outcome. *Transplant Proc* 1992; 24: 1750- 1752
 154. Suthanthiran M, Haschemeyer RH, Riggio RR, Adubor D, Friedman G, Cheigh JS, Wang JC, Fontino M, Stubenbord WT, Saal SD, Stenzel KH, Rubin AL. Excellent outcome with a calcium channel blocker supplemented immunosuppressive regimen in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1993;55: 1008- 1013.
 155. Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW und Cecka JM. Twelve years'

- experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. *N Engl J Med* 2000, 343, 1078–1084.
156. Tejani A, Cortes L, Stablein D. Clinical correlates of chronic rejection in pediatric renal transplantation. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation*. 1996; 61(7):1054-8.
 157. Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, Takemoto S und Cho YW. Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin.Transplant* 1997;11, 366–372.
 158. Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, Wilson DJ, Schwartz LL, Augustine JE, Raymer JM, Romero JC, Wiesner RH, Krom RAF, Burnett JC. Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1182-1193.
 159. Textor SC, Schwartz LL, Wilson DJ, Wiesner RH, Romero JC Augustine JE, Kos P, Hay E, Gores G, Dickson ER, Krom RAF, Porayko M. Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. Systemic and renal effects of nifedipine in cyclosporine- associated hypertension. *Hypertension* 1994; 23 (suppl I)I 220- I 224)
 160. Thiel G, Bock A, Spondlin M, Brunner FP, Mihatsch M, Ruffli T, Landmann J. Long-term benefits and risks of cyclosporin A (sandimmun)--an analysis at 10 years. *Transplant Proc.* 1994; 26(5):2493-8.
 161. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, Lehr HA, Wirtz S, Becker C, Atreya R, Mudter J, Hildner K, Bartsch B, Holtmann M, Blumberg R, Walczak H, Iven H, Galle PR, Ahmadian MR, Neurath MF. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111: 1133–1145.
 162. Traindl O, Falger S, Reading S, Banyal M, Liebisch B, Gisinger J, Templ E, Mayer G, Kovarik J. The effects of lisinopril on renal function in proteinuric renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55: 1309- 1313
 163. Tullius SG, Hancock WW, Heeman U, Azuma H, Tilney NL. Reversibility of chronic renal allograft rejection: critical effect of time after transplantation suggests both host immune dependent and independent phases of progressive injury. *Transplantation* 1994; 58: 93
 164. Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59(3):313-8.
 165. van der Schaaf MR, Hene RJ, Floor M, Blankestijn PJ, Koomans HA. Hypertension after renal transplantation. Calcium channel or converting enzyme blockade. *Hypertension* 1995; 25: 77- 81
 166. van Riemsdijk IC, Mulder PG, de Fijter JW, Brujn JA, van Hooff JP, Hoitsma AJ, Tegzess AM, Weimar W. Addition of isradipine (Lomir) results in a better renal function after kidney transplantation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Transplantation* 2000; 70: 122-126
 167. van Ypersele de Strihou C Cosyns JP, Pirson Y, Squifflet JP, Alexandre GP, , Pinn VW, Sweet SJ, Shapiro KS, Cho S, Harrington JT. De novo membranous nephropathy in human renal allografts: report of nine patients. *Kidney Int.* 1982 Aug;22(2):177-83.
 168. Vathsala A, Verani R, Schoenberg L, Lewis RM, Van Buren CT, Kerman RH,

- Kahan BD. Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 35-41
169. Wagner K, Albrecht S, Neumayer H. Prevention of post-transplant acute tubular necrosis by the calcium antagonist diltiazem: a prospective randomized study. *Am J Nephrol* 1987;7: 287- 291
 170. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999; 341(23):1725-30.
 171. Yildiz, A, Erkoc R, Sever MS, Türkmen A, Ecdar ST, Türk S, Kilicarslan I, Ark E. The prognostic importance of severity and type of post- transplant proteinuria. *Clinical Transplantation* 1999; 13: 241- 244
 172. Zeier M, Mandelbaum A, Ritz E. Hypertension in the transplanted patient. *Nephron* 1998; 80: 257- 268
 173. Zweier, J. L. (1998). Free radical generation in human endothelial cells exposed to anoxia and reoxygenation. *Transplant.Proc.*, 30, 4228–4232.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. T. Risler für die Vergabe des Themas und die ausgezeichnete Betreuung und Beratung während der Durchführung und Erstellung der Arbeit sowie die stetige Unterstützung.

Herrn Professor Dr. N. Braun danke ich für die Unterstützung bei der Einarbeitung in das Fachgebiet und die Beratung bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. Dietz aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung der Universität Tübingen danke ich für die Beratung bei der statischen Auswertung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Friederike Bachmann
Geburtstag	20. Juni 1978
Geburtsort	Tübingen

Schulbildung

1984-1988	Grundschule, Tübingen
1988-1997	Uhlandgymnasium Tübingen
1997	Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung

10/1997	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
1999 – 2002	Famulaturen in Viszeralchirurgie, Unfallchirurgie, Innere Medizin, und Augenheilkunde am Universitätsklinikum Tübingen, sowie Pädiatrie am The Children`s Hospital Sydney, Australien
10/02 - 08/03	Praktisches Jahr: Chirurgie am Universitätsspital Zürich, Anästhesie am Universitätsspital Bern, Innere Medizin am Universitätsklinikum Tübingen
06.11.2003 01/2004	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung Ärztin im Praktikum an der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Abteilung Innere Medizin, Universitätsklinik Tübingen
seit 10/2004	Assistenzärztin an der Medizinischen Klinik, Universitätsklinik Tübingen

September 2006

