

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt
und dem Nephrologischen Zentrum Emsland
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage

**Einfluß einer Therapie mit ACE-Hemmern auf die
Proteinurie nierentransplantierter Patienten**

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

vorgelegt von:

Eisenhauer, Wolfgang Albert
aus Tauberbischofsheim

2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: PD Dr. D. Lang

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Hohage

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt
und dem Nephrologischen Zentrum Emsland
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage
Referent: PD Dr. D. Lang
Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage

Zusammenfassung

Einfluß einer Therapie mit ACE-Hemmern auf die Proteinurie nierentransplantierter Patienten

Wolfgang Eisenhauer

Die über fünf Jahre laufende retrospektive Untersuchung, an welcher 354 Patienten teilnahmen, sollte den möglichen Einfluß von ACE-Inhibitoren auf die Überlebensdauer eines Nierentransplantats zeigen. Zur Durchführung der Studie wurden zwei Gruppen gebildet, von denen die eine mit ACE-Hemmern therapiert wurde, während die andere Gruppe keine ACE-Hemmer medikamentiert bekam. Über einen Zeitraum von 60 Monaten wurden diverse klinische und chemische Parameter untersucht. Besondere Aufmerksamkeit neben der arteriellen Hypertonie, die durch Cyclosporin A verstärkt werden kann, sollte die Proteinurie erfahren. Der arterielle Bluthochdruck konnte mittels ACE-Hemmern erfolgreich eingestellt werden. Eine Therapie mit ACE-Hemmern hatte jedoch keinen signifikanten Einfluß auf die Proteinurie. Die Verschlechterung der Proteinurie bestätigte sich sowohl im allgemeinen Vergleich der beiden Patientengruppen als auch im Vergleich bezüglich einer Geschlechtertrennung. Die Immunsuppression durch Cyclosporin A konnte allerdings für die gesamte Dauer der Studie bei der ACE-inhibierten Gruppe signifikant niedriger dosiert werden als bei der Vergleichsgruppe ohne ACE-Hemmung. Möglicherweise kann damit eine bedeutende Nebenwirkung, die sich in Form einer dosisabhängigen Nierenschädigung zeigt, effektiver unterbunden werden. Wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Nierenfunktion bestanden zwischen den beiden Gruppen nicht. Abschließend lässt sich sagen, dass nichts gegen einen Langzeiteinsatz von ACE-Hemmern bei Risikopatienten nach Nierentransplantation spricht.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2007

3.2. Medikation	21
3.3. Meßwerte	21
3.4. Datenerfassung und –verarbeitung	22
3.5. Statistik	22
4. Ergebnisse	23
4.1. Proteinurie und Patientengruppenbildung	23
4.1.1. Proteinurie im Zeitverlauf	24
4.1.2. Proteinurie - Geschlechtsverteilung	26
4.1.2.1. Männer	26
4.1.2.2. Frauen	26
4.1.2.3. Männer vs. Frauen	27
4.1.3. Dialysedauer	30
4.1.4. Ischämiezeit	31
4.1.5. Altersabhängigkeiten	32
4.1.5.1. Empfängeralter während der Transplantation	32
4.1.5.2. Spenderalter	33
4.1.6. Blutdruck	34
4.1.7. Immunsuppressiva (Cyclosporin A)	34
4.2. Blutwerte	35
4.2.1. Harnsäure	35
4.2.2. Harnstoff	36
4.2.3. Kreatinin	37
4.2.4. K ⁺	38
4.2.5. PO ₄ ³⁻	39
4.3. Urinwerte	40
4.3.1. Erythrozyturie	40
4.3.2. Leukozyturie	41
4.3.3. Glukose	42
4.3.4. Kreatinin-Clearance	43

4.3.5. GFR	44
5. Diskussion	46
6. Schlussfolgerung	50
7. Literatur	51
8. Zusammenfassung	65
Danksagung	I
Lebenslauf	II

1. Einleitung

ACE-Hemmern wird wegen ihrer Proteinurie senkenden Eigenschaften ein nephroprotektiver Effekt zugesprochen. Schon seit längerer Zeit werden sie bei nichtdiabetischen und diabetischen Nierenkrankheiten eingesetzt, hierbei macht man sich hauptsächlich ihre antiproliferativen, Sympathikus senkenden Effekte und ihren Einfluß auf die Nierendurchblutung zunutze. Sicher ist, dass sowohl bei diabetisch als auch bei nichtdiabetisch bedingten Nierenkrankheiten die nephroprotektive Wirkung der ACE-Hemmer nicht in Abhängigkeit mit ihrer blutdrucksenkenden Wirkung steht. Aus diesem Grund können ACE-Inhibitoren auch bei normotensiven Patienten mit *Diabetes mellitus* therapeutisch eingesetzt werden (Lewis et al. 1999, Bjorek et al. 1990, Maschio et al. 1996, Hannedouche et al. 1994).

In der folgenden Studie wurde über 5 Jahre der Einfluß von ACE-Hemmern auf die Proteinurie und damit das Langzeitüberleben der Nierentransplantate untersucht. Nierentransplantate haben in den letzten 10 Jahre deutliche Fortschritte gemacht, aber die Überlebensrate ist nach wie vor zu kurz und die gespendeten Organe sind zu knapp. Es wird weiterhin nach Medikamenten gesucht, welche die Überlebensrate der Transplantate verbessern und die Nebenwirkungen verringern können. ACE-Hemmer könnten eine Gruppe von Medikamenten sein, die diese Aufgabe erfüllen könnten.

Ein deutliches Zeichen, dass die Funktionsfähigkeit der Transplantate eingeschränkt ist, stellt die Proteinurie dar. Ziel war es nun zu überprüfen, ob ACE-Hemmer die Transplantatdauer verbessern können, indem der Bluthochdruck auf Normwerte eingestellt und die Proteinurie reduziert wird.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Proteinurie

Unter Proteinurie versteht man den Nachweis von Eiweiß im Urin, was ein Anzeichen auf eine schwere Nierenschädigung ist, d.h. den Verlust der selektiven Filterpermeabilität, da im gesunden Zustand keinerlei Proteine ausgeschieden werden. Täglich gelangen ca. 10-50 mg niedermolekulare Proteine in das Ultrafiltrat, diese werden jedoch im proximalen Tubulus über spezifische Transportsysteme

vollständig rückresorbiert.

2.1.1. Entstehung und Konsequenzen

Man unterscheidet die *prärenale* und *renale Proteinurie*. Bei der *prärenalen* Form kommt es zu einem Überangebot niedermolekularer Proteine, so dass die Kapazität der spezifischen Transporter des proximalen Tubulus erschöpft ist und es zu einer unvollständigen Rückresorption, d.h. zu einer teilweisen Ausscheidung von Proteinen kommt. Dies kann z.B. bei einer Hämolyse (Freisetzung von Hämoglobin) oder auch einer Myolyse (Freisetzung von Myoglobin) der Fall sein (Brenner 1983).

Bei der *renalen Proteinurie* gehört die *glomeruläre Proteinurie* zu der häufigsten Form. Sie geht auf eine Schädigung der glomerulären Filterfunktion zurück. Von einer *selektiven Proteinurie* spricht man, wenn der Filterapparat noch in der Lage ist, zwischen nieder- und hochmolekularen Proteinen zu differenzieren. Werden jedoch Proteine aller Größe undifferenziert zum Tubulussystem geleitet, liegt eine *nichtselektive Proteinurie* vor, bei der die Proteinverteilung im Urin der im Blut entspricht und ein Anzeiger für eine schwere Nierenschädigung ist (Ruggenti und Remuzzi 2000). Eine erhöhte Durchlässigkeit des glomerulären Filters tritt üblicherweise bei einer Glomerulonephritis auf, kann aber auch durch *Diabetes mellitus*, Toxine, kardial bedingte Stauung und Nierenvenenthrombose verursacht werden.

Seltener als die *glomeruläre Proteinurie* ist die *tubuläre Proteinurie*, bei der eine Funktionsstörung der Tubuluszellen vorliegt und auch niedermolekulare Proteine nicht mehr rückresorbiert werden können. Mit der Proteinurie kann auch eine vermehrte Ausschwemmung von Erythrozyten (Erythrozyturie, Hämaturie) einhergehen.

Glomerulonephritis

Bei der akuten Glomerulonephritis, die eine Reihe von entzündlichen Nierenerkrankungen umfasst, welche durch immunologische Prozesse ausgelöst werden, kommt es neben dem Verlust der selektiven Filterpermeabilität auch zur Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und zur Zunahme der tubulären Na^+ - und H_2O -Resorption. Die Folgen sind neben der bereits genannten

Erythrozyturie und Proteinurie Hypervolämie und Hypernatriämie, die schließlich zusammen mit der Proteinurie zur Ödembildung und zur Hypertonie führen.

Die chronische Glomerulonephritis kann sich in wenigen Fällen aus einer akuten Glomerulonephritis und bei klinischer Manifestation zum nephrotischen Syndrom entwickeln. Beim nephrotischen Syndrom verstärken sich die oben genannten Probleme weiter, es kommt zu einer Zunahme der Filterporosität und dadurch zur Albuminurie und über eine Hypalbuminämie zu generalisierten Ödemen. Des Weiteren kommt es zum Verlust von gerinnungshemmenden Faktoren und über die Zunahme der hepatischen Proteinsynthese zu einer Zunahme von gerinnungsfördernden Faktoren, was zusammengenommen die Thromboseneigung fördert. Daneben tritt eine Lipidurie auf, und das Arterioskleroserisiko steigt erheblich an.

Am Ende steht die Gefahr der irreversiblen Niereninsuffizienz mit einer starken Einschränkung der GFR, einer Iso- bzw. Hypostenurie, der Retention harnpflichtiger Substanzen (Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure) und der Störung endokriner Funktionen. Des Weiteren ist die Na^+ -Ausscheidung stark eingeschränkt. Im Spätstadium tritt eine Hypernatriämie und dadurch auch eine Hypervolämie ein mit der Folge eines Blutdruckanstiegs. Weitere bedrohliche Faktoren betreffen den K^+ -Haushalt (Hyperkaliämie), den PO_4^{3-} -Haushalt (Hyperphosphatämie) und die Protonenausscheidung (nichtrespiratorische Azidose).

2.1.2. Behandlungsmöglichkeiten

Ist die Leistungsfähigkeit der Niere so stark eingeschränkt, dass sie medikamentös nicht mehr zu behandeln ist, zeigt sich dies beim Patienten durch die Minderung der körperlichen Leistungsfähigkeit, beginnender Luftnot, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, und es ist eine Nierenersatztherapie angezeigt.

2.1.2.1. Dialyse

Ziel der Dialyse ist das Entfernen der harnpflichtigen Substanzen (Harnstoff,

Kreatinin, Urämietoxine) und Wasser aus dem Körper sowie das Aufrechterhalten des Säure-Base- und Elektrolythaushaltes. Man unterscheidet dabei die Hämodialyse und die Peritonealdialyse.

Im Vergleich zu Transplantationspatienten ist die Sterblichkeitsrate bei der Dialyse kurzfristig nur wenig höher, langfristig betrachtet allerdings entscheidend höher. Zusätzlich kommt für den Dialysepatienten noch ein Verlust an Lebensqualität und Leistungsfähigkeit hinzu, weil die Behandlungsdauer über Jahre verläuft. Je länger ein Nierenpatient an der Dialyse therapiert wurde, desto kürzer wird die Überlebenszeit eines Transplantates sein. Deswegen ist die Nierentransplantation heute das Mittel der Wahl.

2.1.2.2. Transplantation

2.1.2.2.1. Richtlinien und Grundlagen

Die Nierentransplantation stellt seit 50 Jahren – die erste Transplantation wurde 1954 von J. Murray in Boston, USA durchgeführt – bei terminaler Niereninsuffizienz das Mittel der Wahl dar.

Es gelten die Transplantationsgesetze der einzelnen Länder der Europäischen Gemeinschaft.

Um eine erfolgreiche Transplantation zu gewährleisten, sind einige Faktoren zu beachten. Eine übereinstimmende Blutgruppenkompatibilität im ABO-System ist obligat. Patienten älter als 55-60 Jahre mit Malignomen, Psychosen, chronischen Infektionskrankheiten, Arteriosklerose, floriden Ulcuskrankheiten und zytotoxischen Antikörpern im Empfängerserum gegen Spenderlymphozyten können nicht transplantiert werden. Personen mit kanzerogenen Erkrankungen, *Diabetes mellitus* und Gefäßdefekten kommen im Regelfall als Spender nicht in Frage.

2.1.2.2.2. Komplikationen

Die Zeit nach der Transplantation wird in drei Phasen eingeteilt (Pichlmayr et al. 1981).

Direkt nach der Operation werden beim stabilisierten Patienten die chirurgische Wundkontrolle und vor allem die Nierenfunktion genau überprüft. Es können Schädigungen am Transplantat, z.B. Rupturen, Blutungen, Thrombosen o.ä. vorkommen oder perakute Abstoßungsreaktionen, die von präformierten zytotoxischen Antikörpern ausgelöst werden. Ihnen wird mit einer hohen Immunsuppression (Cyclosporin A, Tacrolimus oder Mycophenolat Mofetil, IL-2-Antagonisten, ATG oder OKT3) und mit zusätzlichen Kortikosteroiden entgegengetreten.

In der frühen Phase innerhalb der ersten Monate erfolgt weiterhin eine intensive Patientenbetreuung, und die Immunsuppression wird in geringerer Konzentration verabreicht. Klassischerweise werden Cyclosporin A, Azathioprin und Kortison kombiniert. Alternativ kann Mycophenolat Mofetil gegeben werden. Tritt in diesem Stadium eine akute Rejektion – d.h. innerhalb von acht Wochen postoperativ – auf, wird verstärkend mit Antilymphozyten, monoklonalen Abwehrkörpern und Glukokortikosteroiden therapiert.

Die späte und letzte Phase umfasst die ganze Zeit bis zum Versagen des Transplantates. Dies kann nach Jahren oder Jahrzehnten auftreten. Die Ursache ist meist eine chronische Abstoßungsreaktion. Der Patient wird wieder dialysepflichtig, oder eine Zweittransplantation ist notwendig. Weitere Ursachen stellen die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva dar, besonders deren Nephrotoxizität.

Verstirbt der Patient nach der Transplantation, kann in etwa 50% der Fälle die Ursache eine kardiovaskuläre Schädigung sein, welche durch die langjährige Nephropathie ausgelöst wurde (Opelz 1992). Weitere Todesfolgen stellen Infektionen in 20% und Malignome in 10% der Fälle dar.

2.1.2.2.3. Prognosen

Die ersten zwölf Monate nach der Transplantation stellen einen besonders schwierigen Zeitraum im Sinne des Transplantatüberlebens dar. Diese Überlebensrate einer Spenderniere konnte innerhalb der letzten zwanzig Jahre deutlich gesteigert werden. Maßgeblichen Anteil haben die Präparate Cyclosporin A und Tacrolimus dazu geleistet. Dies zeigt sich anhand der Ergebnisse, die momentan bei 80-95% liegen (Bennett et al. 1996, Hariharan et al. 2000, Renal Transplantation,

1998), wohingegen in den 70er Jahren nur Erfolge von 50% nach einem Jahr erzielt wurden.

In den Zeiträumen darüber hinaus sind die Ergebnisse jedoch weitaus weniger befriedigend. Der Verlust der transplantierten Nieren nach fünf Jahren liegt hier bei 25-35%, nach zehn Jahren bei 50% (Hariharan et al. 2000, Remuzzi und Perico 1998) als Folge eines Transplantatversagens (Halloran et al. 1999, Peddi et al. 1991).

Die Transplantatüberlebensdauer von Leichenspendern ist der von Lebendspendern im Nachteil. Die Ursache hierfür liegt sowohl am Hirntod als auch an ischämischen Verletzungen. Am Transplantat entstehen dann Veränderungen, welche die Entwicklung einer akuten Rejektion begünstigen. Die Nierenmorphologie verschlechtert sich, Proteinurien treten auf und mehr infiltrierte Zellen entstehen (Pratschke et al. 1999, Pratschke et al. 2001).

Mehr als 50% der transplantierten Patienten entwickelten eine arterielle Hypertonie, 23% eine ischämische Herzkrankheit, 15% eine zerebrale Gefäßkrankheit und 15% eine periphere Gefäßkrankheit 15 Jahre nach der Transplantation (Kasiske et al. 2000).

Die am meisten vorkommende Ursache für den Verlust des Transplantates bezogen auf den Langzeitverlauf ist Tod bei funktionierendem Transplantat. Hierfür ist sicherlich der Grund bei kardiovaskulären Veränderungen und Erkrankungen zu finden.

Die häufigste Ursache jedoch, welche die Funktion bis hin zum Funktionsverlust des Nierentransplantates negativ beeinflusst, ist die chronische Transplantatnephropathie (CTN) (Briganti et al. 2002).

Die CTN entsteht Monate oder Jahre nach der Transplantation. Ihre Pathogenese konnte bisher noch nicht aufgeklärt werden. Sicher ist, dass immunologische und nichtimmunologische Faktoren eine Rolle spielen.

Eine Reihe von Studien stellte einen engen Zusammenhang zwischen chronischer Transplantatnephropathie und dem ein- oder mehrmaligen Entstehen einer akuten Abstoßungsreaktion her. Die akute Abstoßungsreaktion ist somit ein ganz wichtiger Indikator für das spätere Auftreten einer CTN (Almond et al. 1993). Immunologische Faktoren sind Histokompatibilität, nicht ausreichende Immunsuppression und die HLA-Antikörper (Paul 2001). Da die CTN trotz einer Immunsupprimierung entsteht, scheinen auch nichtimmunologische Faktoren eine entscheidende Rolle zu spielen.

Zu den nichtimmunologischen Faktoren zählen Ischämie (Szabo und Heemann 1998) und die Hyperlipidämie (Dimeny et al. 1993) und eine nicht übereinstimmende Größe der zu transplantierenden Niere zwischen Spender und Empfänger (Brenner et al. 1992, Halloran et al. 1999, Terasaki et al. 1994). Von den nichtimmunologischen Faktoren ist sicherlich der arterielle Bluthochdruck der bedeutendste (Raine 1995). Patienten, bei denen innerhalb des ersten Jahres postoperativ eine akute Abstoßungsreaktion diagnostiziert wurde, entwickelten viel häufiger eine CTN. Außerdem scheint der *Transforming Growth Factor* β 1 (TGF- β 1) eine Rolle zu spielen, da dieses Zytokin fibröse Veränderungen am Transplantat verursacht (Szabo et al. 2000). Histologisch betrachtet kommt es zu Entzündungen, Fibrosen, Glomerulosklerosen, tubulären Atrophien und Proliferationen der glatten Gefäßmuskelzellen. Betroffen sind hier kleine Arterien und Arteriolen bis hin zu den glomerulären *Vasa afferentia* und *efferentia*. Dadurch entsteht eine Glomerulopathie mit fibrotischen Veränderungen am Tubulus (Mihatsch et al. 1995, Racusen et al. 1999). Die Verschlechterung der Nierenfunktion zeigt sich anhand der Erhöhung des Serumkreatinins und der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die Veränderungen dieser klinischen Parameter bewirken arteriellen Bluthochdruck und Proteinurie (1-2 g/d) (Textor et al. 1994).

Maßgeblichen Anteil an der Entstehung einer chronischen Transplantatnephropathie haben die immunsuppressiven Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus wegen ihrer Nephrotoxizität (Benigni 1999, Bennett 1996). Mycophenolat Mofetil könnte somit als alternatives Präparat einen wichtigen Platz bei der Immuntherapie einnehmen.

Eine Differentialdiagnose zwischen immunologisch bedingter chronischer Abstoßungsreaktion und der chronischen Transplantatnephropathie ist wegen der histologischen Ähnlichkeit oft nicht möglich. Seit 1979 wird die Banff-Klassifikation benutzt. Sie teilt histopathologische Befunde in ihre Grade ein – leicht, mittel, schwer – und unterscheidet Risikofaktoren der CTN. Diese Faktoren beziehen sich auf Empfänger und Spender, auf das Transplantat selbst und auf postoperative Nebenwirkungen. Von besonderer Bedeutung im Rejektionsfalle sind sicherlich die Hypertonie und Hyperlipidämie (Solez et al. 1997, Racusen 1999).

2.2. Immunsuppressiva

Klassischerweise wird nach der Transplantation eine Kombination aus drei Präparaten zur Immuntherapie gewählt, um perakute und akute Rejektionen zu verhindern.

2.2.1. Cyclosporin A

1978 kam Cyclosporin A erstmals bei einer Nierentransplantation zum Einsatz. Obwohl Cyclosporin A schwerwiegende Nebenwirkungen auslösen kann, ist es dennoch eines der wichtigsten Immunsuppressiva, weil es akute Abstoßungsreaktionen verhindert und die Überlebensdauer eines Transplantates verlängert (Schrama und Koomans 1998, Rodicio 2003).

Die Wirkweise dieses zyklischen Polypeptids besteht in der Hemmung der T-Zellen, dadurch können diese kein Interleukin-2 mehr freisetzen. Somit wird die humorale und zelluläre Immunantwort unterdrückt. Interleukin bewirkt eine T-Zell-Proliferation, wodurch letztlich T-Helferzellen entstehen.

Der Wirkmechanismus funktioniert durch Bindung an ein Protein innerhalb der T-Zelle, dem Cyclophilin. Der Cyclosporin-Cyclophilin-Komplex hemmt den Calcineurin-Calmodulin-Komplex, und die Interleukin-2-Synthese wird verhindert. Cyclosporin ist maßgeblich am Erfolg vieler Organtransplantate beteiligt, doch eine für das Transplantatüberleben problematische Nebenwirkung ist die Nephrotoxizität und die daraus resultierenden vaskulären und tubulären Schäden (Myers 1988, Morozumi 1993). Eine arterielle Hypertonie ist die Folge (Laskow und Curtis 1990, Chapman et al. 1987).

Einige Kennzeichen dieser arteriellen Hypertonie sind Na^+ -Retention (Curtis et al. 1988, McNally und Feehally 1992), Sympathikusstimulation (Scherrer et al. 1990) sowie Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen (Bartholomeusz et al. 1996) und die damit verbundene Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Plasmaflusses (Ruggenti et al. 1993). Die Erhöhung des Blutdrucks, der Serumlipide und ein Entstehen von *Diabetes mellitus* sind weitere Folgen (Fernandez-Fresdano et al. 2001, Fernandez-Vega et al. 2001) und bilden die Grundlage für das Entstehen einer CTN (El-Agruodi et al. 2003).

Die pathophysiologischen Auswirkungen der Nephrotoxizität können mithilfe einer Biopsie nachgewiesen werden. Histologisch zeigen sich Veränderungen und vaskuläre Schäden am Endothel und an glatten Muskelzellen der Nieren. Es findet eine Proliferation an Endothel und Muskelzellen statt. Durch die Verdickung der Intima und Media bei renalen Arterien und Arteriolen, durch Einlagerung von mukösen Substanzen an efferenten Arteriolen, durch Atrophie, durch Vakuoleneinlagerung und durch Verdickung der Basalmembran am proximalen Tubulus kommt es zu einer Verkleinerung des Durchmessers der Gefäße. Die Intimaverdickung entsteht durch die Infiltration von Makrophagen und Lymphozyten. Die glatten Muskelzellen wandern von der Media zur Intima, was dann die Proliferation und Ablagerung extrazellulärer Matrix zur Folge hat (Paul 1999). Dieser vasokonstriktische Effekt bedingt die Zunahme des arteriellen Blutdrucks (Schrama und Koomans 1998, Rodicio 2003). Die Vasokonstriktion wird vor allem durch Endothelin, ein im Endothel beheimatetes Peptid hervorgerufen, das auf bestimmte Rezeptoren wirkt, unter anderem den ET-A-Rezeptor. Daneben besitzen noch Angiotensin, Thromboxan und freie Radikale eine vasokonstriktische Wirkung (Rodicio 2003). Im Gegenzug wird die Wirkung vasodilatatorischer Substanzen gehemmt.

2.2.2. Azathioprin

Das zu den Zytostatika zählende Azathioprin (Imurek®) ist ein Derivat von Nitroimidazol des 6-Mercaptopurins. Im Körper wird Azathioprin zu 6-Mercaptopurin abgebaut. Somit hemmt es die Purinbiosynthese kompetitiv. Als Folge dieser Hemmung sind die RNA- und DNA-Synthese verhindert. Azathioprin gehört zu den Antimetaboliten, welche die Zellteilung und den Stoffwechsel aufhalten. Sie geben funktionsuntüchtige Makromoleküle ab und stören die Enzyme bei ihrer Tätigkeit. Ursprünglich wurde Azathioprin zur Tumorprävention eingesetzt und erst später für die Nierentransplantatsmedizin entdeckt. Seine immunsuppressive Wirkung bezieht sich wahrscheinlich darauf, dass der Imidazolrest des Azathioprin Sulfhydrylgruppen binden kann. Heute wird es nicht mehr eingesetzt, ist aber für die vorliegende Studie noch von Bedeutung, da einige der aufgenommenen Patienten noch in den 80er Jahren mit diesem Medikament behandelt worden sind.

2.2.3. Glukokortikoide

Das Kortisolderivat Prednisolon (Decortin[®]) wirkt über intrazelluläre Rezeptoren. Sie sind in der Lage, T-Lymphozyten zu hemmen und verhindern dadurch die Bildung von Interleukin-2. Somit intervenieren Glukokortikoide schon in einem sehr frühen Stadium der Immunantwort.

2.3. ACE-Hemmer

Der Wirkmechanismus der ACE-Hemmer besteht in der Blockade des Angiotensin-Converting-Enzyms, welches Angiotensin I in Angiotensin II unter Abspaltung zweier Aminosäuren umwandelt. Bei rezeptorvermitteltem Blutdruckabfall wird über die Niere das Hormon Renin ausgeschüttet. Renin baut Angiotensinogen enzymatisch in Angiotensin I um. Durch die Erhöhung des Angiotensin-II-Spiegels erfolgen via Endothelin sowohl eine Vasokonstriktion als auch eine Blutdrucksteigerung. In der Niere steuert das Oktapeptid über das *Vas afferens* und/oder *Vas efferens* die Durchblutung. Angiotensin II wirkt somit auf das *Vas efferens* des Glomerulus ein, indem es die Durchblutung senkt und damit die glomeruläre Filtrationsrate verringert. Angiotensin II erhöht die Reabsorption von Natrium und Wasser und bewirkt auf diese Weise einen Anstieg des arteriellen Blutdrucks.

Die Konzentration des Mineralokortikoids Aldosteron steigt an, weil Angiotensin II die Nebennierenrinde stimuliert. Die Wirkung von Aldosteron besteht in einer Erhöhung der Na⁺-Retention und H₂O-Resorption im distalen Tubulus, was ebenso einen Blutdruckanstieg zur Folge hat. Sowohl Angiotensin II als auch Aldosteron hemmen durch negatives Feedback die Ausschüttung von Renin.

Angiotensin II besitzt außer blutdruckregelnden Fähigkeiten auch fibrogene Eigenschaften und ist deshalb auch für die Bildung von Fibrosen mitverantwortlich. Es bewirkt die Expression von proliferativen Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel PDGF, FGF und TGF-β.

Angiotensin II wirkt über spezifische Rezeptoren. Der wichtigste ist der AT₁-Rezeptor, der sich außer in der Niere – dort in glomerulären, tubulären und interstitiellen Zellen – noch im Herzgefäßapparat und Gehirn befindet. Daneben spielt der AT₂-Rezeptor als Gegenspieler des AT₁ eine bedeutende regulatorische Rolle.

Blutdruck

Genau diese arterielle Blutdruckerhöhung, welche eine Vielzahl der nierentransplantierten Patienten seit Einführung der Cyclosporine entwickelten, stellt für die Erhaltung der Spenderniere ein sehr großes Problem dar. Der Bluthochdruck beschleunigt den Verlauf einer chronischen Transplantatnephropathie und vermindert somit drastisch die Überlebensdauer des Transplantates. Dieses ungünstige Verhältnis zwischen arteriellem Bluthochdruck und dem Erfolg der Transplantatüberlebensrate konnte bei Patienten mit chronischer Transplantatnephropathie festgestellt werden (Modena et al. 1991). Ein arterieller Blutdruck von 135/80 mm Hg sollte therapeutisches Ziel sein, bei Patienten mit Proteinurie oder *Diabetes mellitus* wäre ein noch niedrigerer Wert wünschenswert (The sixth report of the Joint National Committee 1997). Die Fähigkeit, den arteriellen Blutdruck effektiv abzusenken, wurde durch eine kombinierte Gabe von ACE-Hemmern mit Diuretika, Ca²⁺-Antagonisten und β -Blockern erzielt (Cantarovich und Rangoonwala, 2003).

Proteinurie

Die Proteinurie ist ein bedeutender Marker bezüglich der Langlebigkeit der Transplantate (Matteucci et al. 1998). In einer drei Monate währenden Studie konnten Traindl und Mitarbeiter zeigen, dass Lisinopril bei Patienten mit arteriellem Bluthochdruck die Proteinurie deutlich zu mindern vermochte, ohne dabei die Nierenfunktion zu verschlechtern (Traindl et al. 1993). Rell und Mitarbeiter bewiesen in einer weiteren Studie, dass 22 Patienten mit chronischer Transplantatnephropathie, welche entweder durch eine Doppel- oder Tripletherapie immunsuppressiv abgeschirmt wurden, ebenfalls ein Nachlassen der Proteinurie aufwiesen, nachdem sie für ein Jahr Enalapril erhielten. Alle Patienten litten durchgehend an chronischer Transplantatnephropathie (Rell et al. 1993). In einer Studie der Arbeitsgruppe von Barnas konnte der ACE-Inhibitor Lisinopril bei einer Patientengruppe mit chronischem Verlauf von Transplantatversagen die Verschlechterung der Transplantatsfunktion verlangsamen (Barnas et al. 1996). Die ACE-Inhibitoren verminderten die Proteinurie und verlangsamen das Fortschreiten der Nierenerkrankung bis hin zum Endstadium deutlich (Perna et al. 2000). Auch konnte gezeigt werden, dass ACE- und AT₁-Inhibitoren nicht nur sicher sind, sondern auch Blutdruck senkend und Proteinurie vermindern wirken können (Hausberg et al.

1999).

Ca²⁺-Antagonisten vs. ACE-Hemmer

In Vergleichsstudien zwischen Ca²⁺-Antagonisten und ACE-Hemmern wurden im Unterschied zu den dilatatorisch wirkenden Ca²⁺-Kanalblockern, welche mittels diesem Wirkmechanismus den arteriellen Blutdruck absenken, keine nachteiligen Auswirkungen bei ACE-Inhibitoren gefunden (Mourad et al. 1993, van der Schaaf et al. 1995, Sennesael et al. 1995, Curtis et al. 1993, Abu-Romeh et al. 1992).

In einer Studie von Mourad und Mitarbeitern ergab sich nach 30monatiger Behandlung mit Lisinopril und Nifedipin ein ähnliches Ergebnis für den arteriellen Blutdruck (Mourad et al. 1993).

Van der Schaaf und Mitarbeiter bewiesen, dass der Ca²⁺-Antagonist Amlodipin den Blutdruck bei nierentransplantierten Patienten effizienter senken konnte als Lisinopril (Van der Schaaf et al. 1995). Die glomeruläre Filtrationsrate allerdings und die damit verbundene Proteinurie erhöhte sich bei der Medikation mit Amlodipin, während hingegen das Medikament Lisinopril die GFR konstant hielt. In dieser Kreuzstudie wurden die Patienten über zwei Monate lang nacheinander mit jedem einzelnen Medikament behandelt.

Die Arbeitsgruppe von Sennesael führte einen Vergleich zwischen Perindopril und Amlodipin bei zehn Transplantatpatienten durch, konnte aber keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Blutdrucks oder der Nierenfunktion aufdecken (Sennesael et al. 1995).

Die Arbeitsgruppen von Curtis und Abu-Romeh dokumentierten, dass die glomeruläre Filtrationsrate bei den ACE-Inhibitoren gesenkt wurde, während dies bei den Ca²⁺-Kanalblockern nicht der Fall war (Curtis et al. 1993, Abu-Romeh et al. 1992).

Grekas und Mitarbeiter konnten in einer zweimonatigen Studie zeigen, dass mit einer Kombination von Ca²⁺-Kanalblockern und ACE-Hemmern bei nierentransplantierten Patienten eine Blutdrucksenkung und eine Senkung des Proteinuriewertes erzielt werden konnte, während die glomeruläre Filtrationsrate gleich blieb. Die Vergleichsgruppe mit Ca²⁺-Antagonisten und ohne ACE-Hemmer schnitt bei Blutdruck und Proteinurie schlechter ab (Grekas et al. 1996). Somit scheinen *in puncto* Blutdrucksenkung und Erhalt der Transplantatfunktion die ACE-Hemmer den Ca²⁺-Kanalblockern mindestens ebenbürtig zu sein. In einer zweijährigen

Vergleichsstudie zwischen dem β -Blocker Atenolol und ACE-Inhibitor Quinapril waren beide Präparate in Bezug auf Bluthochdruck und Transplantatfunktion gleich. Die Quinaprilgruppe konnte am Studienende eine deutliche Verminderung der Proteinurie und der Albuminausscheidung über den Urin aufweisen (Hausberg et al. 1999). Alle Patienten hatten vor Studienbeginn eine Immunsupprimierung erhalten und litten an Bluthochdruck.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Chronische Nierenerkrankungen bedingt durch z. B. *Diabetes mellitus* können durch ACE-Hemmer wirksamer aufgehalten werden als durch konventionelle Antihypertensiva. Die Verdickung der *Intima* und *Media* der *Arteria carotis* wurde mittels ACE-Hemmung ebenfalls verhindert (Cieciura et al. 2000). Der AT_1 -Rezeptor-Antagonist Losartan verminderte den Blutplasmaspiegel von TGF- β 1 um 50%. Durch diese Blockade konnte die fibrogene Wirkung von Angiotensin II via TGF- β 1 verhindert werden (Danovitch 2001). Das Ergebnis der Studie stellte die nephroprotektive Wirkung der ACE-Inhibition über eine Kontrolle des TGF- β 1-Spiegels dar (Campistol et al. 1999).

Die positiven Auswirkungen der ACE-Hemmer auf das kardiovaskuläre System sind auf die Hypertrophie des Myokards, auf die Verdickung der Gefäßwände von *Intima* und *Media* und auf die vasodilatatorische Funktion des Endothels bezogen. Bislang fehlen jedoch genügend viele Studien, die belegen können, ob dies auch bei Transplantationspatienten zutrifft (Hausberg et al. 2001). Lediglich Suwelack und Mitarbeiter konnten an einer zweijährigen Studie mit Quinapril herausfinden, dass der Massenindex des linken Ventrikels und der diastolische Blutdruck sich verbesserten (Suwelack et al. 2000).

Der therapeutische Nutzen zeigt sich darin, interstitiellen Fibrosen und Glomerulosklerosen bei Nierentransplantaten entgegenzuwirken (Benediktsson et al. 1996) und die Proteinausscheidung zu vermindern bzw. gering zu halten (Gasenvoort. 1994). Dennoch kommen ACE-Hemmer bei nierentransplantierten Patienten nur zögerlich zum Einsatz, weil oft der Verlust der Nierenfunktion und die Entstehung einer Hyperkaliämie befürchtet wird (Stigant et al. 2000). Sicherlich sind deren Nebenwirkungen wie Husten, ein Absinken des Hämatokritwertes oder akutes Nierenversagen therapierbar. Der wichtigste Vorbehalt aber liegt in der funktionellen Verschlechterung des Nierentransplantates, welches durch eine Arteriosklerose

hervorgerufen wird, die bei 3-15% der Patienten postoperativ auftritt. Neuere chirurgische Operationstechniken konnten diesem Nachteil entgegenwirken. Stigant und Mitarbeiter bewiesen in einer dreijährigen Studie an 642 nierentransplantierten Patienten, dass trotz der Medikation mit ACE-Hemmern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt wurde. Bei 2% der Patienten verschlechterte sich die Nierenfunktion, drei Patienten bekamen eine Anämie (Stigant et al. 2000).

2.4. Ziel der Arbeit

ACE-Hemmer sind empfehlenswert in der Behandlung der arteriellen Hypertonie und im Einsatz zur Absenkung der Proteinurie bei Nierentransplantationen (Remuzzi und Perico 2002).

Mit dieser Arbeit soll nun gezeigt werden, inwieweit ACE-Hemmer über einen Zeitraum von 5 Jahren in der Lage sind, auf die Funktion von Nierentransplantaten günstig einzuwirken und ihre Überlebensdauer zu verlängern.

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

In der vorliegenden randomisierten, prospektiven Studie standen Daten von 357 Patienten zur Verfügung, die aus dem Universitätsklinikum Münster stammen. Beobachtet wurde über eine Zeitspanne von fünf Jahren nach Nierentransplantation. Die folgende Tabelle zählt die verschiedenen Grunderkrankungen der Patienten auf, wie sie den Krankenakten entnommen wurden.

Grunderkrankung	Patientenzahl
<i>Alport Syndrom</i>	4
<i>Analgetika-Niere</i>	6
<i>Akutes Nierenversagen (ANV) postoperativ</i>	2
<i>Diabetes mellitus</i>	15
<i>Prä-Eklampsie (EPH-Gestose)</i>	1
<i>Morbus Fabry</i>	1
<i>Glomerulonephritis (GN)</i>	150
<i>davon: GN, nicht näher bezeichnet</i>	5
<i>GN in Einzelniere</i>	1
<i>GN, akut</i>	1
<i>GN, chronisch</i>	92
<i>GN, chronisch in Einzelniere</i>	1
<i>GN, chronisch membranös, nephrotisches Syndrom</i>	1
<i>GN, chronisch proliferativ</i>	2
<i>GN, chronisch sklerosierend</i>	1
<i>GN, fokal sklerosierend</i>	7
<i>GN, fokal segmental proliferativ</i>	1
<i>GN, membranoproliferativ</i>	8
<i>GN, membranös</i>	1
<i>GN, mesangioproliferativ</i>	22
<i>GN, mesangioproliferativ (IgA)</i>	1

<i>GN, proliferativ und sklerosierend</i>	2
<i>GN, Reflux</i>	1
<i>GN, rapid progressive</i>	2
<i>Goodpasture-Syndrom (GP)</i>	1
<i>GP, hypertensiv</i>	1
<i>Hereditär</i>	2
<i>Hämolytisch-urämisches Syndrom</i>	1
<i>Hydronephrose</i>	1
<i>Hydronephrose in Einzelniere</i>	1
<i>Hypoplasie, kongenital</i>	2
<i>kongenital, Nagel-Patella-Syndrom</i>	1
<i>Nephritis</i>	30
<i>davon: Nephritis, nicht näher bezeichnet</i>	2
<i>Nephritis, chronisch</i>	2
<i>Nephritis, chronisch interstitiell</i>	21
<i>Nephritis, chronisch interstitiell, Aplasie rechts</i>	1
<i>Nephritis, Einzelniere links</i>	1
<i>Nephritis, hereditär</i>	1
<i>Nephritis, IgA</i>	1
<i>Nephritis, chronisch IgA</i>	1
<i>Nephrocalzinose</i>	1
<i>Nephronoptise, juvenile</i>	1
<i>Nephronoptise, juvenile, familiäre interstitielle</i>	1
<i>Nephropathie</i>	
<i>Nephropathie, familiar</i>	1
<i>Nephropathie, kongenital</i>	1
<i>Nephrosklerose</i>	1
<i>Nephrosklerose, benigne, herdförmige interstitielle</i>	1
<i>Nephritis</i>	
<i>Nephrosklerose, maligne</i>	4
<i>Morbus Perthes, tubulär</i>	1
<i>Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT), Nephrocalzinose</i>	1

<i>Pyelonephritis</i>	45
<i>davon Pyelonephritis, nicht näher bezeichnet</i>	20
<i>Pyelonephritis in Einzelniere</i>	1
<i>Pyelonephritis, chronisch</i>	21
<i>Pyelonephritis, chronisch bei Hypoplasie rechts</i>	1
<i>Pyelonephritis, chronisch mit Zystenniere</i>	1
<i>Pyelonephritis, Schrumpfniere</i>	1
<i>Refluxnephropathie</i>	10
<i>Schrumpfnieren</i>	11
<i>davon: Schrumpfnieren, nicht näher bezeichnet</i>	8
<i>Schrumpfnieren, unklar</i>	2
<i>Schrumpfnieren, vaskulär</i>	1
<i>Systemischer Lupus erythematodes (SLE)</i>	3
<i>Zystennieren</i>	29
<i>zystische Degeneration</i>	2
<i>unklar</i>	7
<i>keine Angabe</i>	19

Tabelle 1: beschreibt die einzelnen Grunderkrankungen in Abhängigkeit der Häufigkeit, welche zu einer Niereninsuffizienz führten. Dazu lagen die Daten von 357 Patienten der Universität Münster (Westfalen) zugrunde.

22 Patienten hatten eine Zweit-, zwei Patienten eine Dritttransplantation.

Mit dieser Untersuchung sollte gezeigt werden, inwieweit die ACE-Hemmer die Funktion des Transplantats beeinflussen können. Demzufolge wurden verschiedene Urin- und Serumparameter sowie der Blutdruck überprüft. Eine besonders wichtige Rolle im Rahmen dieser Untersuchungen nahm die Proteinurie ein, dabei wurde die Geschlechtsverteilung Männer vs. Frauen beobachtet.

Das Mindestalter der Patienten betrug 18 Jahre, das Höchstalter 70 Jahre. Von allen Patienten lag eine schriftliche Einwilligung vor.

Innerhalb der vergangenen sechs Monate vor Einschluss in die Studie traten keine akuten Abstoßungsreaktionen auf. Ausgeschlossen wurden Patienten, die an anderen Studien teilnahmen, schwanger waren oder stillten, akute Rejektionen in

den letzten sechs Monaten zeigten und an Erkrankungen litten wie Malignomen, Leukopenie ($< 3000/\mu\text{l}$), Anämie ($\text{Hb} < 9/\text{dl}$), gastrointestinale Ulcera und Infektionen.

Alle weiblichen Patienten betrieben eine gesicherte Kontrazeption.

Die Randomisierung erfolgte per Zufallsgenerator, indem die zu untersuchenden Patienten in zwei Gruppen - Gruppe A ohne ACE-Hemmer und Gruppe B mit ACE-Hemmern - aufgeteilt wurden.

Genehmigt wurde die Studie von der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen/Lippe.

3.1.1. Datenmanagement

Die Dokumentation im PC sowie die Erfassung und Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurden in eigens vorbereiteten Datenerfassungsbögen und in einer Excel-Datei erstellt. Vorab wurden alle teilnehmenden Patienten aufgeklärt, dass ihre Daten, die krankheitsbezogen waren, anonym blieben.

3.1.2. Messverfahren

Während der Studie wurden zu Anfang und zu bestimmten festgelegten Zeitpunkten eine körperliche Untersuchung am Patienten, eine Anamnese und regelmäßige Blutdruckmessungen vorgenommen. Ferner wurden Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt, die ein serologisches und mikrobiologisches Infektionsmonitoring sowie Ultraschalluntersuchungen am Transplantat beinhalteten.

Dabei wurden bei jedem Recall des Patienten die Cyclosporin A- und Tacrolimus-Spiegel ermittelt. Ebenso wurden die Begleitmedikation und die aktuelle Dosierung aller Immunsuppressiva festgehalten.

3.1.2.1. Standardlaboruntersuchungen

Die Durchführung der Standardlaboruntersuchung wie Na^+ , K^+ , alkalische Phosphatase, Bilirubin, Ca^{2+} , PO_4^{3-} , Protein, GOT, GPT, LDH, Gamma-GT,

Harnstoff, Harnsäure, Eisen und Ferritin wurde mit üblichen Methoden (Roche Diagnostics, Hoffmann La Roche, Basel) und dem BM/Hitachi747-Analyzer vollzogen. Das Blutbild wurde mit dem Bayer Technicon H * RTX ermittelt. All diese Untersuchungen wurden im Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin/Zentrallaboratorium des UKM durchgeführt (Prof. Dr. G. Assmann).

3.1.2.2. Bestimmung von Kreatinin- und Proteinausscheidung

Mittels der enzymatischen Kreatinin PAP Methode (Reagenz Greiner Bio-One-GmbH), einem enzymatischen Farbttest und einer kinetischen Bestimmung nach dem fixed-time Verfahren mit dem BM/Hitachi747-Analyzer wurden bei allen Terminen der Serumkreatininspiegel ermittelt.

Im Miditron Junior II (Roche Diagnostics, Mannheim) erfolgte die semiquantitative Bestimmung der Proteinurie anhand des Streifentests (Combur 10 Test - M[®]), der nach der Eiweißfehlermethode arbeitet.

Frischen Morgenurin (Mittelstrahlurin) benutzte man zu den qualitativen Urinuntersuchungen.

Um die Gesamtproteinbestimmung im 24 h Sammelurin quantitativ zu ermitteln, wurde morgens am Sammeltag die Blase entleert und dieser Urin anschließend verworfen. Für die nächsten 24 Stunden wurde der gesamte Urin von jetzt an gesammelt. Gegen Ende einer Sammelperiode und nach letzter Entleerung der Blase wurde die gesammelte Urinmenge gut durchmischt.

Ein aliquoter Teil (10 ml Kunststoffröhrchen, spitz) wurde unter Berücksichtigung der Sammelmenge und Zeit analysiert. Die Proteinbestimmung (in 24 g/24 h) mit Benzethonium (Roche Diagnostics, Mannheim) wurde turbidimetrisch (BM/Hitachi747) ermittelt.

3.1.2.3. Messung des Cyclosporin A Plasmaspiegels

Aus EDTA-Blut, dem als internen Standard Cyclosporin D (CyD) zugesetzt und das mittels Festphasenextraktion aufgearbeitet wurde, ermittelte man den Cyclosporin A-

Spiegel, dabei wurden 250 µl Blut mit 10 Mikroliter CyD (5 µg/ml) und 500 µl Präzipitationslösung verwendet. Das Präzipitat bestand aus Methanol/0,2 M ZnSO₄ in Wasser pH 3 titriert mit Essigsäure 50/50. Dieses Gemisch wurde anschließend 10 min lang bei 5000 g zentrifugiert. Diesen Überstand gab man über eine C 18ec (500 mg) SPE-Kartusche (Phenomex, Aschaffenburg). Diese Kartusche wurde mit Methanol (1 Säulenvolumen) und Wasser pH3 (3 Säulenvolumina) äquilibriert. Die Überführung des Eluats in Probegefäße erfolgte, nachdem zuvor mit zwei Säulenvolumina Waschlösung (Methanol/Wasser pH3, 20/80) gewaschen und mit 1 ml Methanol eluiert wurde.

Mittels eines Spektrometers (HP 1100 MSD, Modell G 1946 mass spectrometer, Hewlett Packard, Camas, WA, USA) wurde die Menge des Cyclosporin A bestimmt. Das Massenspektrometer war mit einer HPLC-Anlage (HP 1100 series liquid chromatograph, Hewlett Packard) verbunden. Diese Verbindung erfolgte durch ein API-electrospray interface (Modell G 1948 A, Hewlett Packard).

Nach injizieren von 10 µl Eluat mit einem Laufmittelgemisch aus Methanol und Wasser (81/19), Fluss 0,3 ml/min bei einer Säulentemperatur von 50°C über eine LiChro CART 55 - 2 HPLC - Cartridge, Purosphern STAR RP - 18 endcapped (3Mü) (Merck, Darmstadt) wurde die Chromatographie, versehen mit einer C-18 Vorsäulenkartusche (Phenomex, Aschaffenburg), vollzogen.

Die Quantifizierung von Cyclosporin A und Cyclosporin D wurde bei Elektronenspray-Ionisation im positiven Modus durch Detektion der Massen m/z 1224,8 (CyA) und m/z 1238,8 (CyD) durchgeführt. Die Temperatur und der Fluss des aus Stickstoff bestehenden Trocknungsgases betragen 350°C und 6L/min., Nebulizer pressure war 15 psig, Capillary Voltage 4000V und Fragmentor 220.

Die Analysemethoden wurden von der Firma Abbot GmbH Diagnostika (Wiesbaden) sowohl kalibriert als auch kontrolliert.

3.1.2.4. Messung des arteriellen Blutdrucks

Der arterielle Blutdruck wurde am Arm ohne Dialyseshunt bestimmt. Alle Messungen verliefen gemäß den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga und der International Society of Hypertension.

Die Patienten befanden sich in sitzender Position, während ihr Blutdruck automatisch

mit einem sphygmomanometrischen Gerät von Dinamap (Critikon Inc, Tampa, FL, USA) gemessen wurde. Zur selben Zeit registrierte man die Herzfrequenz. Die Patienten befanden sich in einem stillen Raum, hatten seit 36 Stunden keine Antihypertensiva eingenommen, um nach einer zehnmütigen Ruhephase die Messungen durchzuführen. Für die Messung legte man die Manschette auf Herzhöhe an. Die Standardmanschette maß 12-13 cm x 24 cm (Breite x Länge). Falls der Oberarmumfang mehr als 32 cm betrug, kam eine dementsprechend breitere Manschette zum Einsatz.

2 -3 mm Hg/s bzw. pro Herzschlag war die Ablassgeschwindigkeit.

Das Auftreten des ersten Korotkoff-Geräusches ist per definitionem der Manschettendruck, der dem systolischen Blutdruck (SBD) entspricht, während der diastolische Blutdruck (DBD) dem Manschettendruck gleichzusetzen ist, bei dem das Korotkoff-Geräusch wieder verschwindet.

Auf- oder Abrunden auf 5 mm-Zwischenwerte war nicht gestattet.

Eine fünfminütige Pause lag immer zwischen drei aufeinanderfolgenden Messungen. Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) wurde mittels einer Formel bestimmt, die wie folgt lautete: $MAD = (2 \times DBD + SBD) : 3$ (in mm Hg).

3.2. Medikation

Die immunsuppressive Tripletherapie wurde für alle Patienten mit Cyclosporin A unterschiedlich dosiert durchgeführt. Zusätzlich erhielten die Patienten noch Decortin und oft Imurek.

Nebenwirkungen stellten sich während der Studie bei 29 Patienten ein, so dass diese umgestellt werden mussten. Zwei Patienten von diesen 29 Patienten erlitten einen Cyclosporin A-Schaden am Transplantat, der durch PE festgestellt werden konnte.

3.3. Messwerte

Nach dem Transplantationszeitpunkt wurden jeweils ein, drei, sechs, neun, zwölf, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 48 und 60 Monate später die Laborkontrollwerte ermittelt.

2911 Datensätze entstanden maximal, weil nicht bei allen Patienten zu allen

Zeitpunkten alle Messwerte bestimmt und gespeichert wurden.

3.4. Datenerfassung und -verarbeitung

Alle Messparameter wurden in einer Microsoft-Excel-Datei erfasst und ausgewertet. Der Median des Cyclosporin A-Spiegels lag bei 150 ng/ml, zuvor wurden die Patienten allein nach dessen Höhe sortiert.

In einer folgenden Untersuchung, die dem Verlauf der Laborwerte diente, wurden zwei Gruppen gebildet, die entweder über oder unter diesem Median lagen.

Zur Analyse kamen diese Parameter: Kreatinin, Kalium, Phosphat, Harnsäure und Harnstoff im Serum, systolischer und diastolischer Blutdruck, Proteinurie, Leukozyturie, Erythrozyturie, Glukosurie und Kreatininausscheidung im Urin.

Ebenso erfolgte innerhalb der nach Cyclosporin A-Spiegel ermittelten zwei Gruppen eine weitere Einteilung, die sich nach Alter und Geschlecht der Patienten, Alter bei Transplantation, Alter der Spender, Dauer der Dialyse vor und Ischämiezeit bei Transplantation richtete.

Zur Erstellung der Diagramme wurde die Software Grapher 1.26 (Golden Software, Golden, CO, USA) genutzt.

3.5. Statistik

Die statistische Überprüfung der Balkendiagramme und Kurvenverläufe wurde mit einem ungepaarten t-Test bzw. einem einseitigen oder zweiseitigen ANOVA-Testverfahren durchgeführt, wobei ein Signifikanzniveau (p-Wert) von $p < 0,05$ festgelegt wurde. Für die Balkendiagramme mit zwei Werten bestehend aus Mittelwert, SEM und n wurde ein ungepaarter t-Test mit Welch-Korrektur verwendet. Grundsätzlich lag ein 95%iges Konfidenzintervall ($p < 0,05$) zu Grunde. Dafür ist die Software GraphPad Prism 3.0 und GraphPad InStat 3.05 (San Diego, CA, USA) genutzt worden.

4. Ergebnisse

Bei der hier vorliegenden Studie wurde der Einfluss von ACE-Hemmern auf die Proteinurie von nierentransplantierten Patienten untersucht. Fünf Jahre lang wurden Messparameter von 354 nierentransplantierten Patienten erhoben, davon waren 213 Patienten männlich und 141 weiblich. Die überwiegende Patientenzahl von 150 Patienten wies als Vorerkrankung eine glomeruläre Nephritis verschiedener Unterformen auf, 29 Patienten erkrankten an Zystennieren, Schrumpfnieren (11 Patienten) oder dem Alport Syndrom (4 Patienten), 15 Patienten hatten *Diabetes mellitus*.

Der Patientenstamm war im Durchschnitt 42 Jahre alt, das durchschnittliche Spenderalter hingegen lag bei etwa 33 Jahren. Alle Patienten wurden im Durchschnitt über fünf Jahre dialysiert, und die Ischämiezeit der Spenderniere betrug knapp 20 Stunden.

Der Allgemeine Teil der Untersuchung beschreibt die Patientengruppenbildung: Gruppe A mit n=279 Patienten zeigt das Ergebnis der Untersuchung ohne ACE-Hemmer, Gruppe B mit n=75 Patienten stellt die Gruppe der Patienten mit Gabe von ACE-Hemmern dar. Untersucht wurden Unterschiede innerhalb der Gruppen zwischen Männern und Frauen unter Berücksichtigung verschiedener Parameter wie Spender- und Empfängeralter, Dialysedauer, Ischämiezeit, Blutdruck und Immunsuppressiva (Cyclosporin A). Der Laborteil stellt verschiedene Serumparameter sowie die ermittelten Urinwerte mit und ohne ACE-Hemmer gegenüber.

4.1. Proteinurie und Patientengruppenbildung

Proteinurie entsteht durch eine erhöhte Proteinkonzentration im Plasma oder durch einen vergrößerten Siebkoeffizienten. Im Filtrat der gesunden Niere erscheinen nur niedermolekulare Proteine. Die Rückresorption findet im proximalen Tubulus statt. Ist die Ausscheidung zwischen 1,5-3,0 g/Tag für kleine und große Proteine, so liegt eine Proteinurie vor.

In dem Untersuchungszeitraum von 5 Jahren mit Stixmessung lag die Patientengruppe A ohne ACE-Hemmer bei 36 ± 2 mg/dl und Patientengruppe B mit ACE-Hemmern bei 42 ± 5 mg/dl. Beide Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (siehe Abbildung 1).

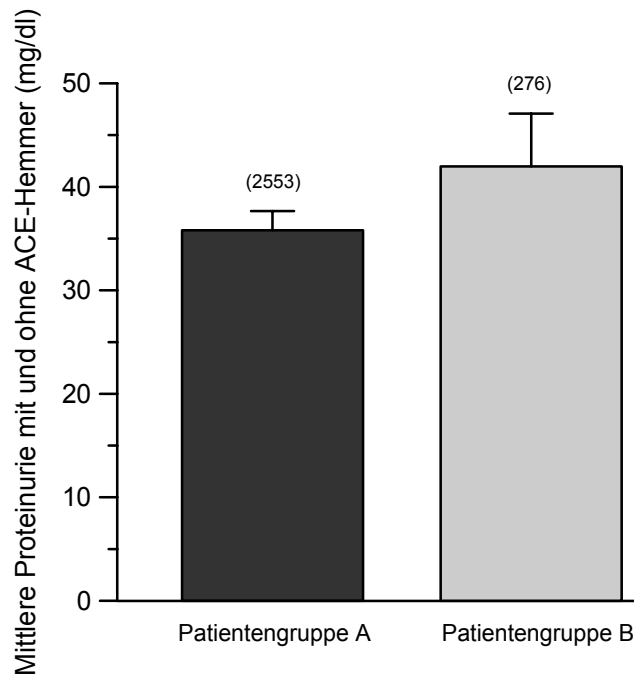


Abb. 1: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=2553 Messwerten von 279 Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und n=276 Messwerten von 75 Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die beiden Patientengruppen sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.1.1. Proteinurie im Zeitverlauf

In beiden Patientengruppen stieg die Proteinurie von anfänglich 20 mg/dl nach 12 Monaten auf 40 mg/dl, nach 24 Monaten bis 60 Monaten auf 50-60 mg/dl an (Stixmessung). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 2).

Bei der Untersuchung der Proteinurie im Sammelurin blieb der Proteinuriewert sowohl in der Patientengruppe A als auch der Patientengruppe B bei 1,5-2 g/24 h über den gemessenen Zeitraum von 5 Jahren gleich. Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander (siehe Abbildung 3).

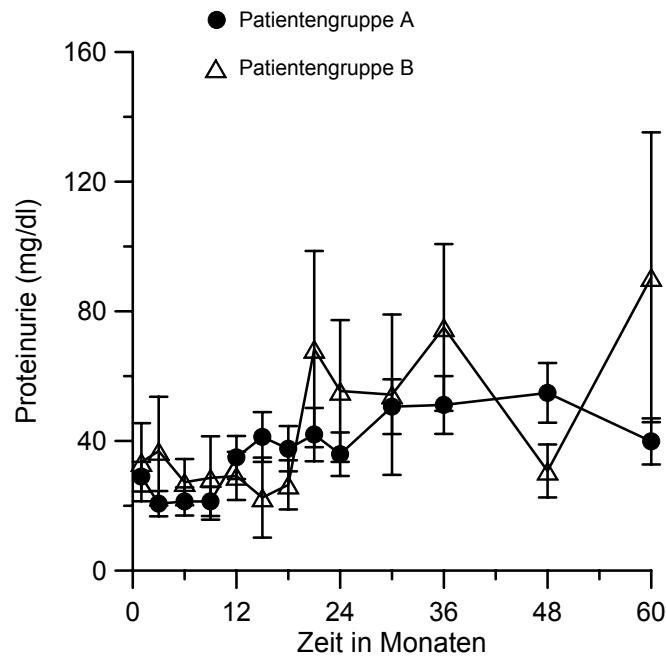


Abb. 2: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren (Stixmessung). Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=137-235$ Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=12-30$ Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

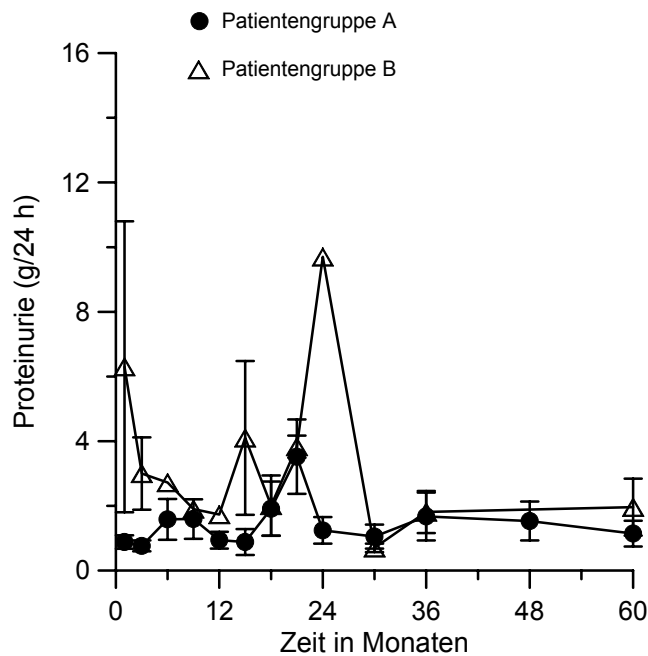


Abb. 3: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren (Sammelurin). Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=16-31$ Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=2-7$ Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.1.2. Proteinurie – Geschlechtsverteilung

4.1.2.1. Männer

In der Gruppe der Männer stieg die Proteinurie von 20 - 30 mg/dl nach 12 Monaten auf 40 mg/dl und nach weiteren 12 Monaten auf 60 mg/dl an und blieb dann konstant bis zu einem Zeitpunkt von 60 Monaten (Stixmessung). Dies galt sowohl für Gruppe A als auch B, die Kurvenverläufe waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (siehe Abbildung 4).

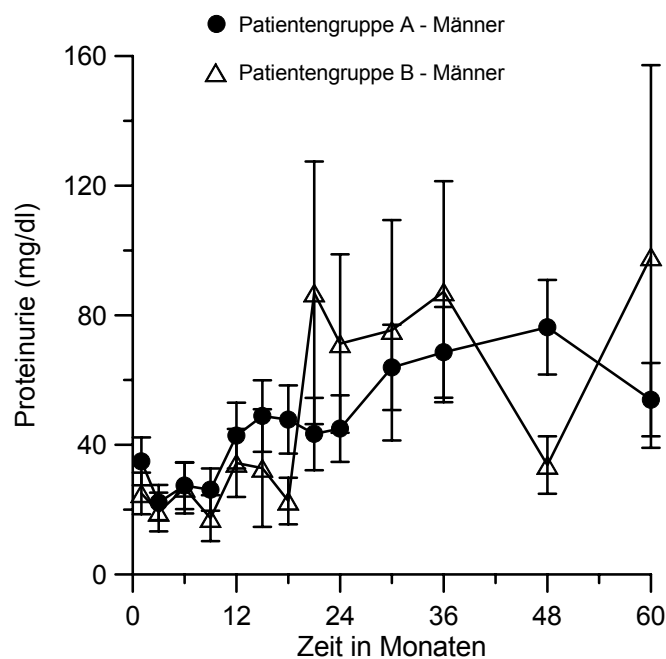


Abb. 4: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren (Stixmessung). Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=78-136$ nierentransplantierten Männern ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=8-20$ nierentransplantierten Männern mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.1.2.2. Frauen

In beiden Frauengruppen stieg die Eiweißausscheidung innerhalb der ersten 24 Monate von 20 mg/dl auf 30 mg/dl an und blieb konstant bis zu dem Zeitpunkt von 60 Monaten (Stixmessung). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander (siehe Abbildung 5).

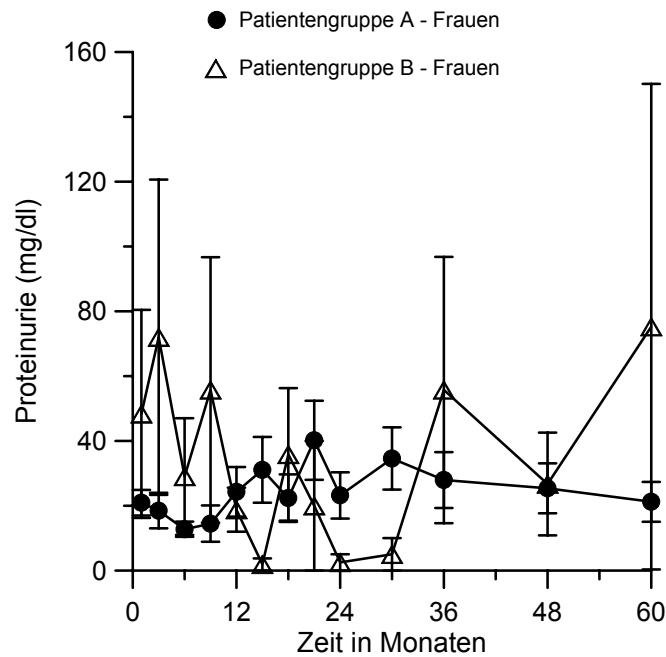


Abb. 5: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren (Stixmessung). Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=78-136$ nierentransplantierten Frauen ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=8-20$ nierentransplantierten Frauen mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.1.2.3. Männer vs. Frauen

In der Abbildung 6 ist zu erkennen, dass innerhalb der Patientengruppe A die Frauen mit 25 mg/dl signifikant niedrigere Proteinuriewerte (Stixmessung) hatten als die Männer mit 45 mg/dl aus der gleichen Gruppe. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$. Die Männer aus Gruppe A im Vergleich zu den Männern mit 46 mg/dl und Frauen mit 35 mg/dl aus Gruppe B hatten keine signifikant unterschiedlichen Messwerte über einen Zeitraum von 60 Monaten (siehe Abbildung 6).

Die Labormesswerte über fünf Jahre aus Patientengruppe A zeigten zwischen Frauen mit 0,8 g/24 h und Männern mit 1,7 g/24 h gruppeninterne signifikante Unterschiede auf. Ebenso traten sowohl zwischen Männern als auch Frauen im Vergleich der beiden Patientengruppen A und B signifikante Unterschiede auf. Bei den Männern lagen die Werte mit ACE-Hemmern bei 3,6 g/24 h, im Vergleich zu denen ohne ACE-Hemmer bei 1,7 g/24 h, die Frauen hatten Werte von 2,0 g/24 h und 0,8 g/24 h. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$ (siehe Abbildung 7).

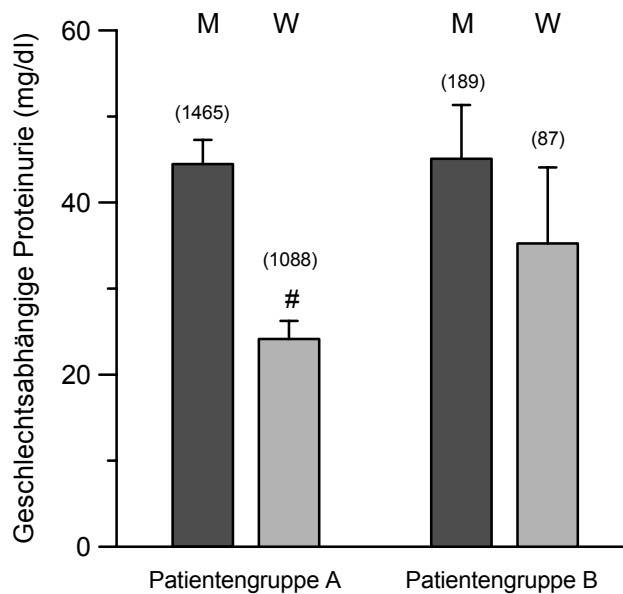


Abb. 6: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=1465$ Messwerten (Stix) von 171 nierentransplantierten Männern und 1088 Messwerten (Stix) von 108 Frauen ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=189$ Messwerten (Stix) von 49 nierentransplantierten Männern und 87 Messwerten (Stix) von 26 Frauen mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Proteinuriewerte der nierentransplantierten Frauen, die keine ACE-Hemmer erhalten haben, sind signifikant niedriger als die der Männer der gleichen Gruppe. # zeigt gruppeninterne signifikante Unterschiede auf. Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt.

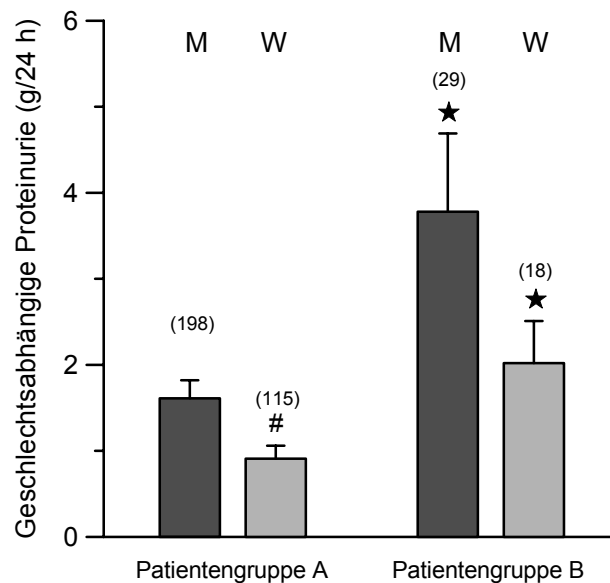


Abb. 7: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=198$ Messwerten (24 h Sammelurin) nierentransplantierten Männer und 115 Messwerten (24 h Sammelurin) von nierentransplantierten Frauen ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=29$ Messwerten (24 h Sammelurin) von nierentransplantierten Männern und 18 Messwerten (24 h Sammelurin) von nierentransplantierten Frauen mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Proteinuriewerte der nierentransplantierten Frauen, die keine ACE-Hemmer erhalten haben, sind signifikant niedriger als die der Männer der gleichen Gruppe. # zeigen gruppeninterne signifikante Unterschiede auf. * zeigen signifikante Effekte zwischen den Patientengruppen auf. Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt.

Die Messwerte bei den Männern stiegen nach 12 Monaten von 20-30 mg/dl auf 45–50 mg/dl an, nach 24-60 Monaten auf durchschnittlich 65 mg/dl. Die Frauenwerte blieben mit 20-30 mg/dl über 60 Monate gleich. Die Kurven sind signifikant unterschiedlich, das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$ (siehe Abbildung 8).

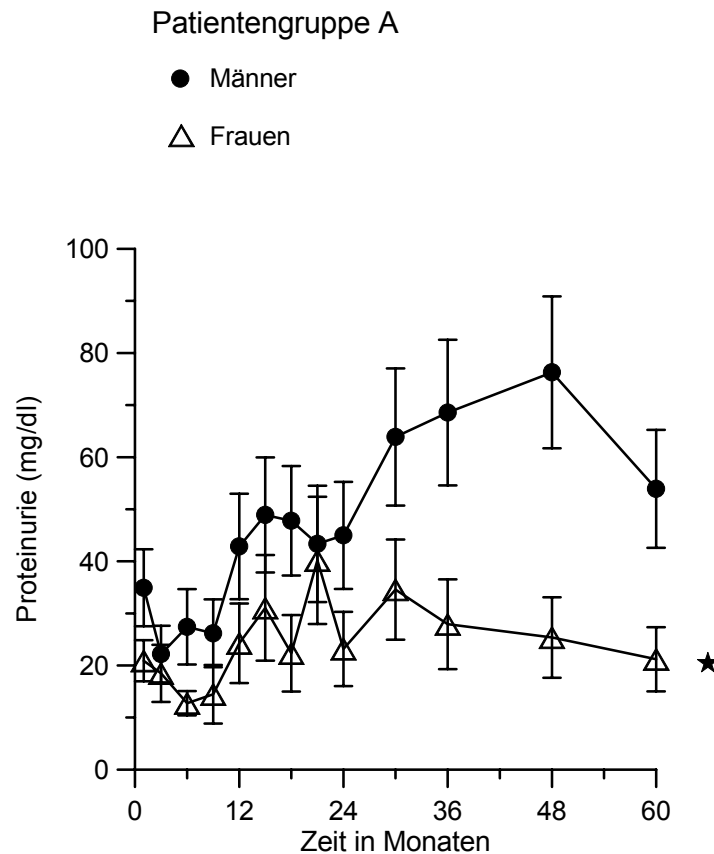


Abb. 8: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=78-136$ Messwerten (Stix) von nierentransplantierten Männern und 59-92 Messwerten (Stix) von nierentransplantierten Frauen ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A). Der Kurvenverlauf der beiden Patientengruppen ist signifikant unterschiedlich (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Die Proteinuriewerte der Patientengruppe B lagen bei den Männern in den ersten 18 Monaten zwischen 20-30 mg/dl, danach bei 80 mg/dl bis zu 60 Monaten. Die Frauenwerte derselben Gruppe waren 9 Monate bei 60 mg/dl im Durchschnitt, fielen dann nach 30 Monaten auf unter 20 mg/dl und stiegen bis zu 40-50 mg/dl nach 60 Monaten an. Beide Kurvenverläufe waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander (siehe Abbildung 9).

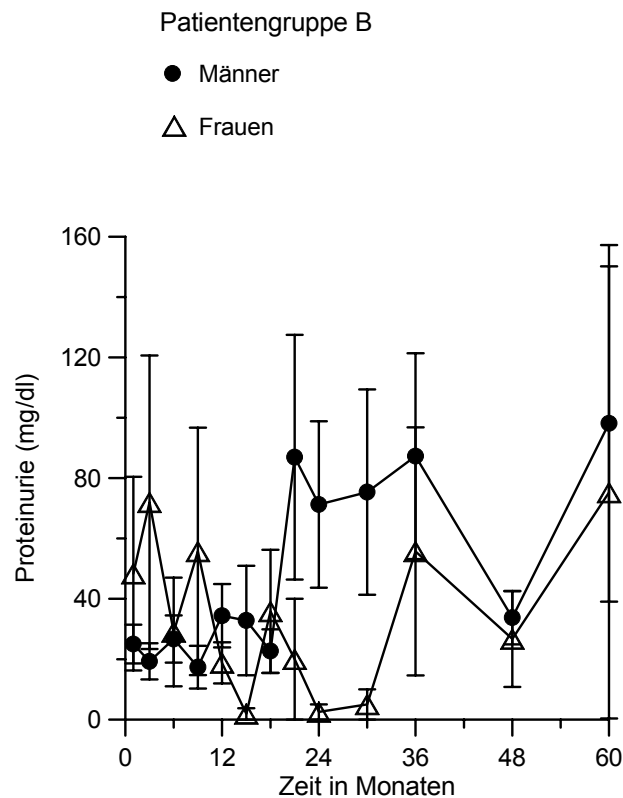


Abb. 9: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Proteinurie von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=8-20$ Messwerten (Stix) von nierentransplantierten Männern und $n=4-10$ Messwerten (Stix) von nierentransplantierten Frauen mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B).

4.1.3. Dialysedauer

Die Dialyse dient zur Reinigung des Blutes, wenn die Nieren nicht mehr in der Lage sind, Stoffe aus dem Blut zu filtrieren und mit dem Harn auszuscheiden. Es gibt sowohl die Hämodialyse, 3x pro Woche für vier Stunden, bzw. die Peritonealdialyse, täglich 2-3 Stunden.

Sowohl die Patientengruppe A mit einer mittleren Dialysedauer von 5 Stunden als auch die Patientengruppe B mit 4,5 Stunden waren nicht signifikant unterschiedlich zueinander (siehe Abbildung 10).

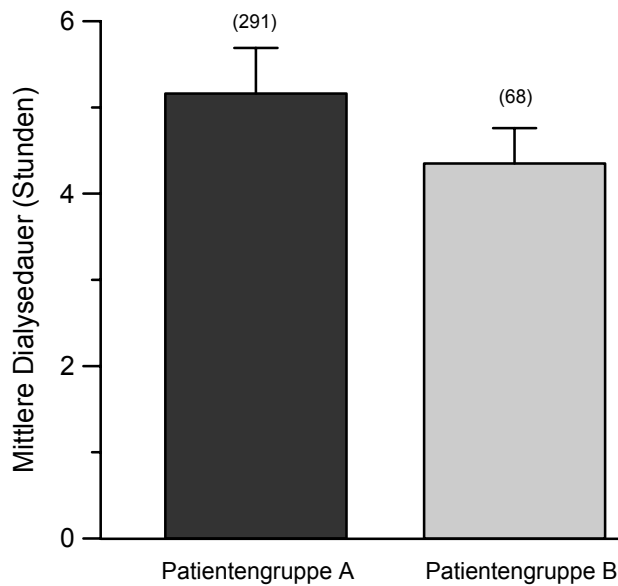


Abb. 10: Einfluss der Dialysedauer auf die Patientengruppen A und B. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=291 Messwerten von Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmern (Patientengruppe A) und n=68 Messwerten von Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Dialysedauer zwischen den beiden Patientengruppen ist nicht signifikant unterschiedlich.

4.1.4. Ischämiezeit

Die Ischämie bezeichnet eine Minderdurchblutung eines Gewebes. Im Falle einer Transplantation entspricht die kalte Ischämiezeit dem Zeitraum, in dem das gekühlte Organ nicht durchblutet wird. Es ist also von entscheidender Bedeutung für das Transplantatüberleben, diese Zeit so kurz wie möglich zu halten.

In beiden Gruppen betrug die mittlere Ischämiezeit ungefähr 20 Stunden und war nicht signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 11).

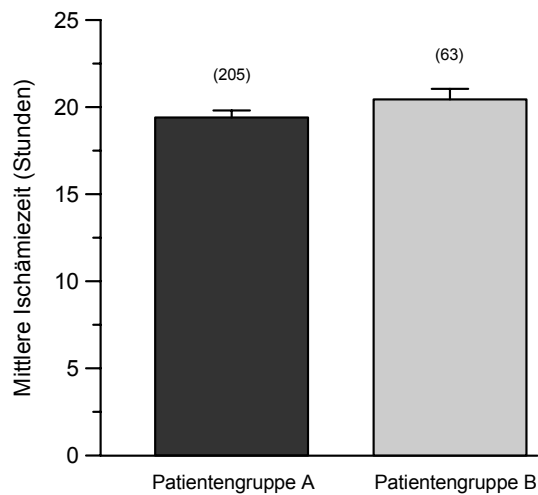


Abb. 11: Einfluss der Ischämiezeit auf die Patientengruppen A und B. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=205 Messwerten von Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und n=63 Messwerten von Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Ischämiezeit zwischen den beiden Patientengruppen ist nicht signifikant unterschiedlich.

4.1.5. Altersabhängigkeiten

4.1.5.1. Empfängeralter während der Transplantation

Das Empfängeralter (=Patientenalter) betrug in der Patientengruppe A 41 ± 1 Jahre (n=279), in der Patientengruppe B 43 ± 2 Jahre (n=75). Die Altersdifferenz war nicht signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 12).

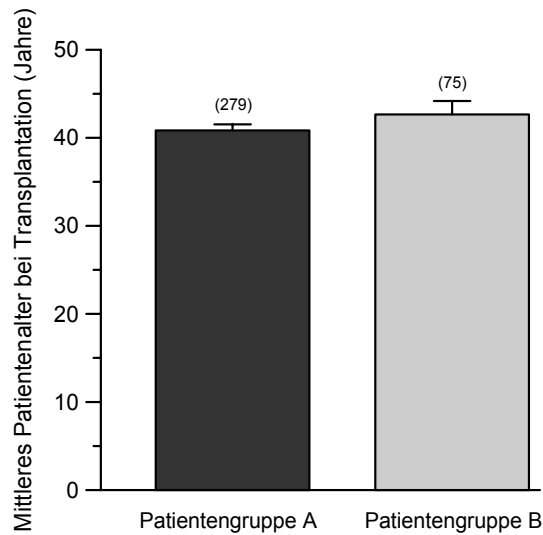


Abb. 12: Einfluss des Patientenalters während der Transplantation auf die Patientengruppen A und B. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=279 Messwerten von Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und n=75 Messwerten von Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Altersdifferenz zwischen den beiden Patientengruppen ist nicht signifikant unterschiedlich.

4.1.5.2. Spenderalter

Das Spenderalter war in Gruppe A mit 33 Jahren und in Gruppe B mit 35 Jahren nahezu identisch. Die Altersdifferenz war nicht signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 13).

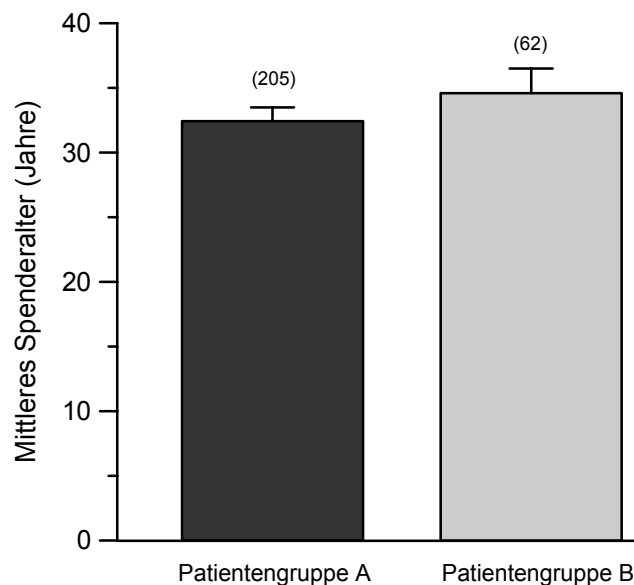


Abb. 13: Einfluss des Spenderalters auf die Patientengruppen A und B. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit n=205 Messwerten von Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und n=62 Messwerten von Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Altersdifferenz der Spender zwischen den beiden Patientengruppen war nicht signifikant unterschiedlich.

4.1.6. Blutdruck

Der arterielle Blutdruck im Körperkreislauf steigt auf ein Maximum in der systolischen Auswurfphase, dem systolischen Druck (SBD) an und fällt auf ein Minimum, dem diastolischen Druck (DBD) in der systolischen Anspannungsphase ab. Normwerte für DBD sind 60-85 mm Hg und für SBD 110-135 mm Hg.

Während der diastolische Wert für Gruppe A mit $85 \pm 0,2$ mm Hg ($n=2684$) und B mit $85 \pm 0,3$ mm Hg ($n=268$) im oberen Normbereich lag, war der systolische Wert in Gruppe A mit $138 \pm 0,5$ mm Hg ($n=2684$) im oberen Normbereich, jedoch in Gruppe B mit $143 \pm 1,0$ mm Hg ($n=268$) signifikant erhöht. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$ (siehe Abbildung 14).

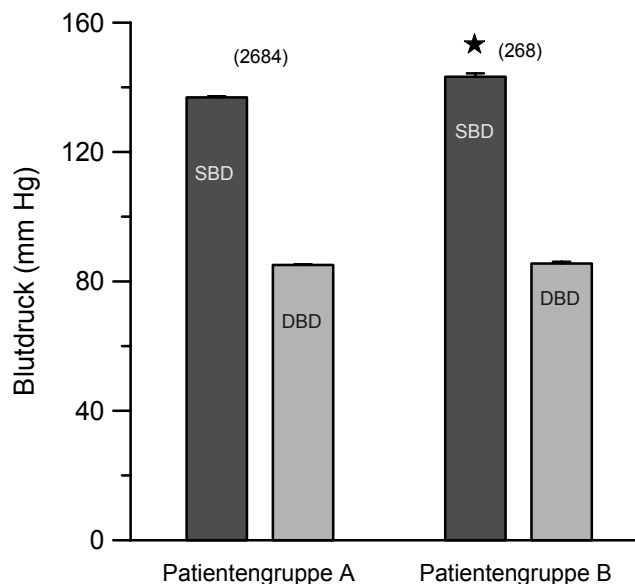


Abb. 14: Einfluss von ACE-Hemmern auf den systolischen (SBD) und diastolischen Blutdruck (DBD) von Langzeittransplantierten in einem Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=2684$ Messwerten von 279 Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=268$ Messwerten von 75 Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern. Der systolische Blutdruck war in der Patientengruppe mit ACE-Hemmern signifikant erhöht (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

4.1.7. Immunsuppressiva (Cyclosporin A)

Das zyklische Polypeptid Cyclosporin A unterdrückt humorale und zelluläre Immunreaktionen, indem es T-Helferzellen hemmt. Diese sind nicht mehr in der Lage, IL-2 freizusetzen, da deren Synthese gehemmt wird. Der Vollbluttalspiegel liegt

zwischen 100-400 ng/ml.

Während Gruppe A ohne ACE-Hemmer für 60 Monate durchschnittlich bei 200 ng/ml lag, war B mit ACE-Hemmern durchschnittlich nur bei einem Wert von 125 ng/ml. Die Verläufe beider Kurven waren hiermit signifikant unterschiedlich. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$ (siehe Abbildung 15).

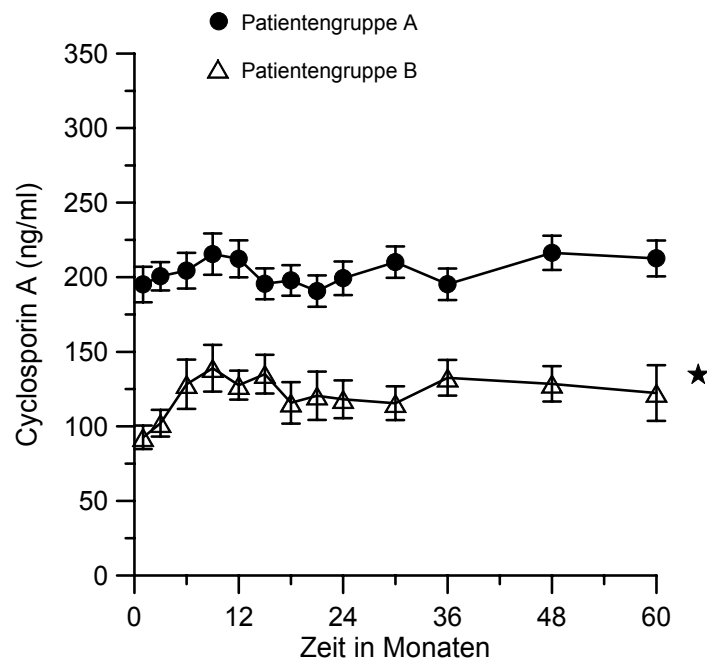


Abb. 15: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Cyclosporin-Applikation über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=182-200$ Messwerten bei der Patientengruppe A (ohne ACE-Hemmer) und $n=18-29$ Messwerten bei der Patientengruppe B (mit ACE-Hemmern). Die Patientengruppe B erhielt signifikant geringere Cyclosporin A Mengen (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

4.2. Blutwerte

4.2.1. Harnsäure

Am Ende des Purinstoffwechsels steht die Harnsäure. Die Ausscheidung läuft über die Nieren und den Darm. Die Löslichkeit der Harnsäure im Blut ist gering und wird vom pH-Wert bestimmt. Zu hohe Konzentrationen kann durch Ausfällen zu Entzündungen in den Gelenken führen. Eine Hyperurikämie liegt vor, wenn die Serum-Harnsäure größer als 6,4 mg/dl ist.

Die Harnsäurewerte von Patientengruppe A und Patientengruppe B waren über einen Zeitraum von 5 Jahren erhöht und sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander (siehe Abbildung 16).

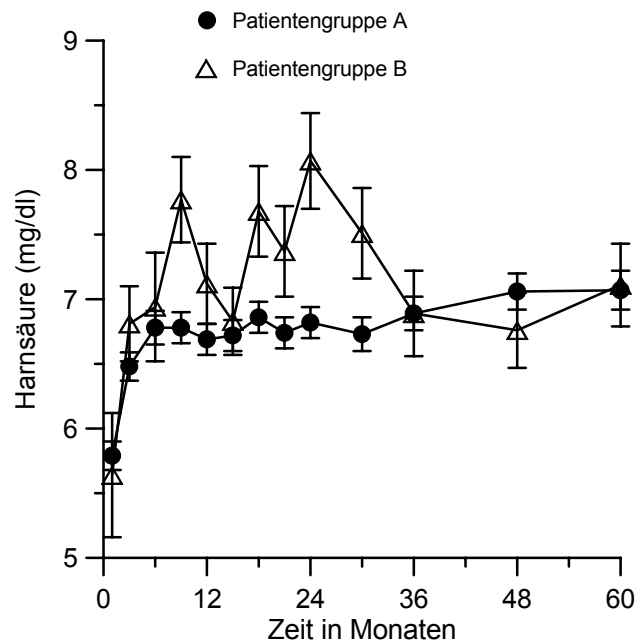


Abb. 16: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Harnsäurewerte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=122-232$ Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=11-30$ Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.2.2. Harnstoff

Harnstoff wird aus Kohlendioxid und Ammoniak gebildet, steht am Ende des Eiweißstoffwechsels und wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Die obere Normgrenze von Harnstoff wird bei 50 mg/dl angegeben. Diese wird überschritten, wenn das Glomerulusfiltrat unter 25% abfällt.

Die Messwerte der beiden Patientengruppen lagen im Normbereich und waren nicht signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 17).

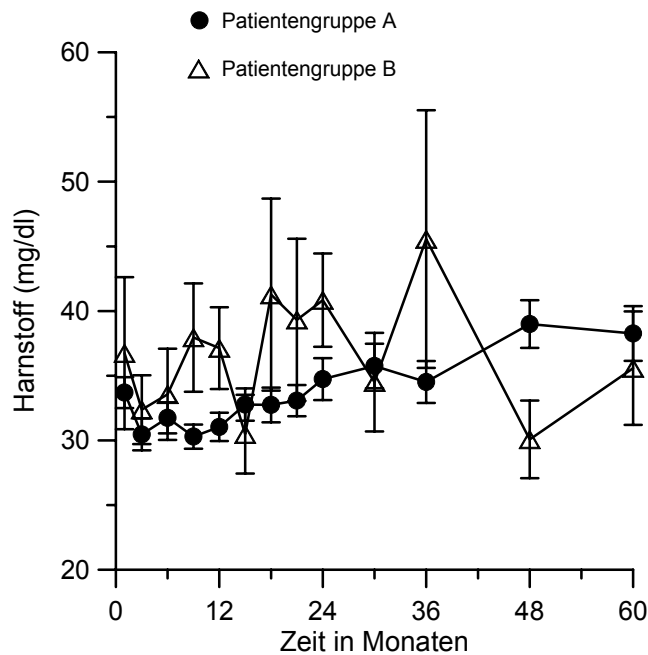


Abb. 17: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Harnstoffwerte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=123-223$ Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=12-30$ Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.2.3. Kreatinin

Kreatin stellt eine Energiereserve des Muskels dar. Es wird in Form von Kreatinin über die Nieren ausgeschieden. Nierenfunktion, Lebensalter und Muskelmasse bestimmen den Kreatininspiegel im Blutserum. Seine fast vollständige Filtration macht es zur Überprüfung der Niere sehr nützlich. Ist die Niere in ihrer Funktion zu mehr als 50% geschädigt, so steigt der Kreatininspiegel an. Die obere Normgrenze des Serumkreatinins ist bei 1,1 mg/dl festgelegt.

Die Messwerte beider Patientengruppen lagen mit ca. 1,8 mg/dl über dem oberen Normbereich über einen Zeitraum von 5 Jahren und sind nicht signifikant unterschiedlich zueinander (siehe Abbildung 18).

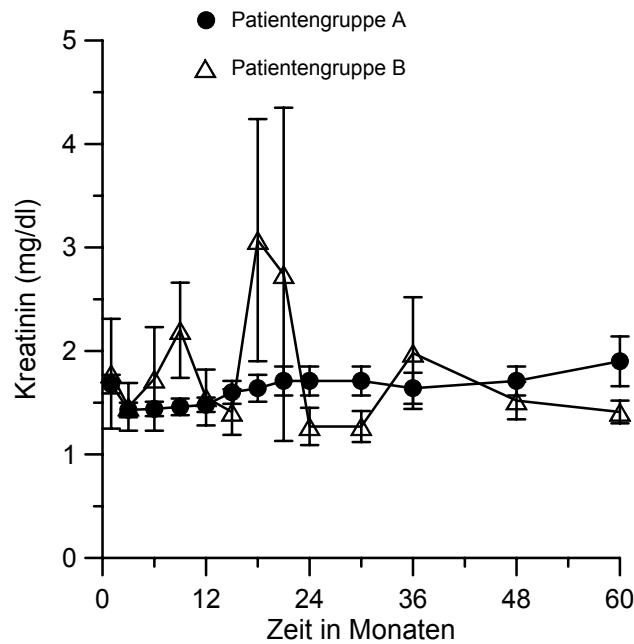


Abb. 18: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Kreatininwerte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=52-100$ von Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=4-10$ von Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.2.4. K^+

Das positiv geladene Kation K^+ ist wichtig für die Funktionsfähigkeit aller Zellen, besonders von Nerv, Muskel und Herz. Im Inneren der Zelle kommt K^+ in hoher Konzentration (145 mmol/l), im Äußeren in niedriger Konzentration (3,6 mmol/l) vor. Die spannungsabhängige Informationsübertragung zwischen den Zellen wird durch die Na^+/K^+ -ATPase in der Zellmembran hergestellt. Osmotischer Druck in der Zelle, Eiweißabbau, Kohlenhydratverwertung, Steuerung der Reizleitung, des Herzrhythmus und der Muskelkonzentration werden vom K^+ gesteuert. Der Referenzbereich für Erwachsene befindet sich bei 3,6–5,0 mmol/l. Bei einer Therapie mit ACE-Hemmern kann es zu leicht erhöhten K^+ -Werten bis hin zu einer Hyperkaliämie kommen.

Die K^+ -Werte lagen mit durchschnittlich 4,7 mmol/l für Patientengruppe A und B im oberen Normbereich. Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander (siehe Abbildung 19).

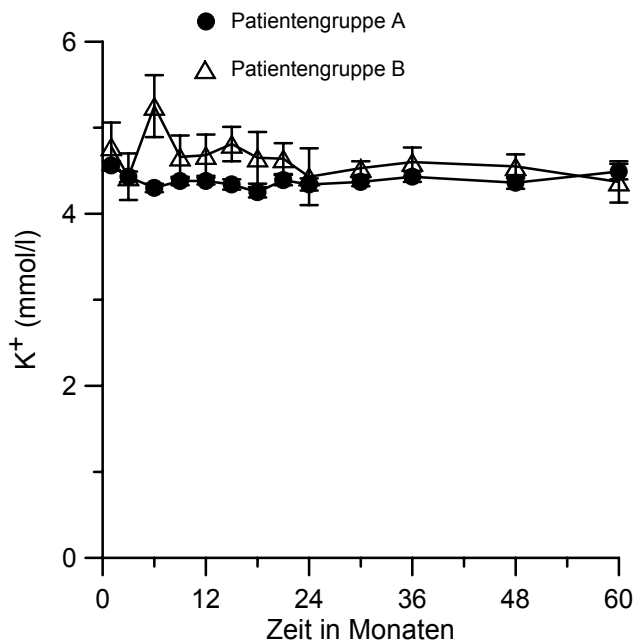


Abb. 19: Einfluss von ACE-Hemmern auf die K⁺-Werte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte ± SEM mit n=50-100 von Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und n=3-10 Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.2.5. PO₄³⁻

Das Anion Phosphat dient als Baustein vieler zentraler Moleküle, wie z.B. der sekundären Botenstoffe ATP, cAMP etc., und ebenso als Puffer im Säure-Basen-Haushalt. Im Zellinneren ist die Konzentration sehr viel höher als im Äußeren. Der Referenzbereich liegt zwischen 2,7–4,8 mg/dl. Mit zunehmender Nierenfunktion steigen die Phosphatwerte an.

Während über einen Zeitraum von fünf Jahren Patientengruppe A mit 3,0 mg/dl im unteren Normbereich lag, war Patientengruppe B mit 4,8 mg/dl im oberen Normbereich zu finden. Die Kurvenverläufe sind signifikant unterschiedlich voneinander, das Signifikanzniveau betrug p<0,05 (siehe Abbildung 20).

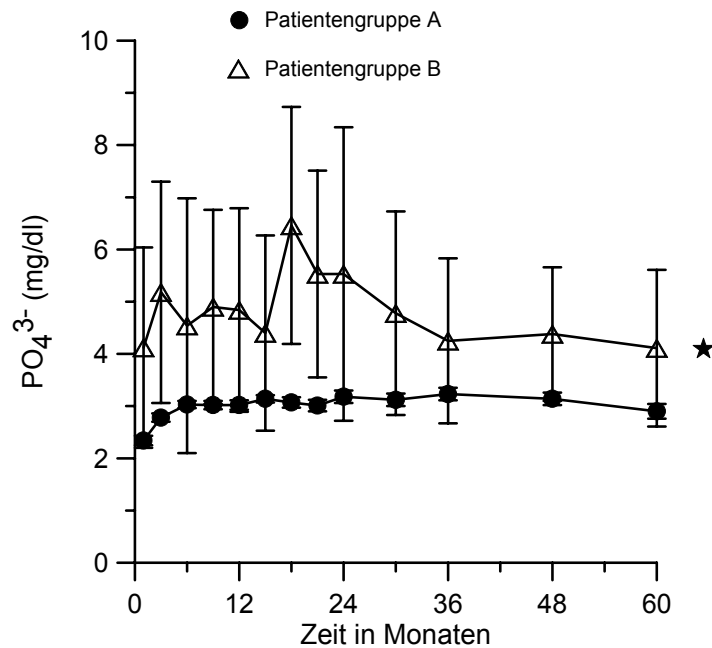


Abb. 20: Einfluss von ACE-Hemmern auf die PO_4^{3-} -Werte im Blut über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=48-98$ von Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=6-13$ von Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind signifikant unterschiedlich voneinander (*). Das Signifikanzniveau wurde mit $p<0,05$ festgelegt.

4.3. Urinwerte

4.3.1. Erythrozyturie

Die roten Blutkörperchen transportieren den Sauerstoff im Körper zur Energiegewinnung, bewerkstelligen den Rücktransport von Kohlendioxyd zur Lunge. Sie enthalten Hämoglobin. Nach einer Lebensdauer von 10 Tagen sterben sie ab, während neue im Knochenmark entstehen. Die obere Grenze befindet sich bei bis zu 5 Erythrozyten/ μl im Harn. Bei einem intakten Nierenfilter sollten eigentlich keine Erythrozyten im Urin nachweisbar sein. Eine Mikrohämaturie liegt bei mehr als 5 Erythrozyten/ μl im Urin vor. Die Makrohämaturie wird durch die deutlich rote Farbe des Urins charakterisiert.

Die Erythrozytenzahl der beiden Gruppen unterlag großen Schwankungen im Bereich um 30 Erythrozyten. Die Kurvenverläufe beider Gruppen waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich voneinander (siehe Abbildung 21).

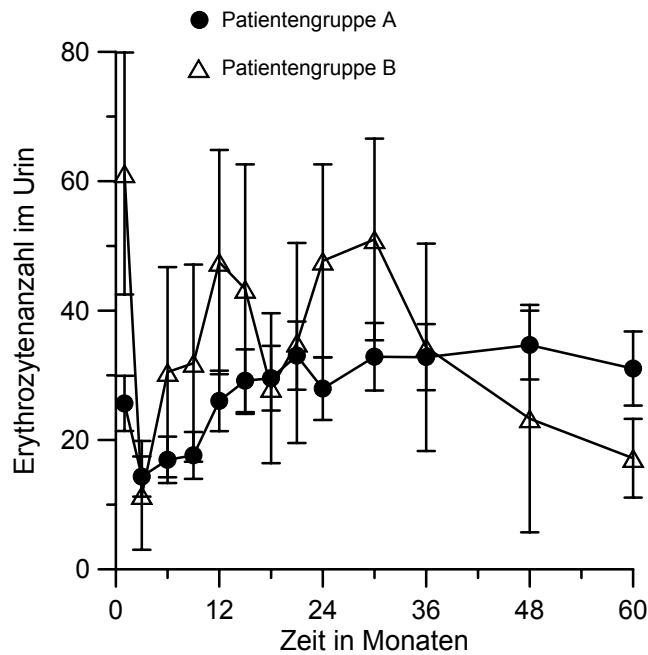


Abb. 21: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Erythrozytenzahl im Urin über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=137-235$ von Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=12-30$ von Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.3.2. Leukozyturie

Die weißen Blutkörperchen stellen die Körperabwehr dar und schützen den Körper vor Infektionskrankheiten. Sie werden eingeteilt in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten. Eine Leukozyturie wird bei einem Harnwegsinfekt, aber u.a. auch bei einem Steinleiden beobachtet.

Sowohl Patientengruppe A als auch B lagen über einen Zeitraum von 60 Monaten bei ungefähr 4 Leukozyten/ μ l Urin. Der Referenzbereich entspricht bis zu 10 Leukozytenzahl/ μ l Urin. Beide Kurven sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander (siehe Abbildung 22).

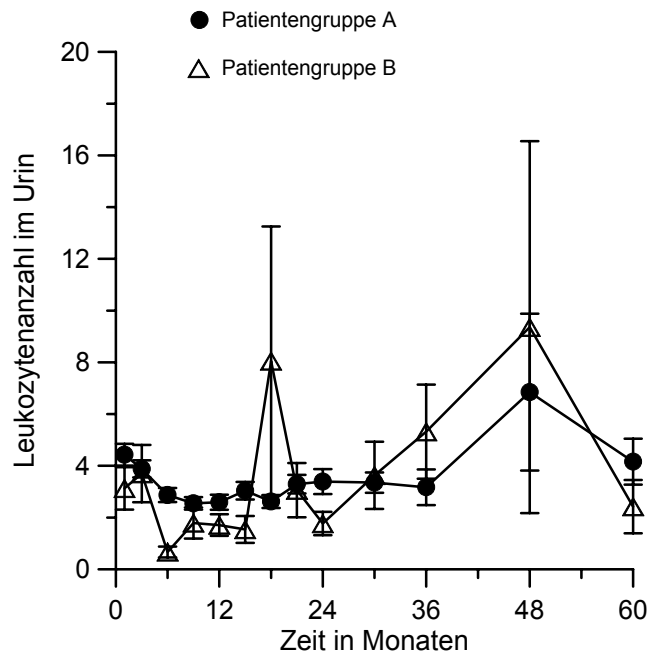


Abb. 22: Einfluss von ACE-Hemmern auf die Leukozytenanzahl im Urin über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=137-234$ von Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=12-30$ von Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.3.3. Glukose

Die Ausscheidung von Zucker im Urin ist sehr gering, weil Glukose an der Zellmembran im proximalen Tubulus fast zu 100% resorbiert wird (sekundär-aktiver Transport des Na^+ -abhängigen Glukosetransporters SGLT2), somit ist der Zuckergehalt im Blut zehnmal höher als im Urin. Die Nierenschwelle für Glukose befindet sich bei ca. 180 mg/dl Glukose im Blut. Die physiologische Glukosurie wird bis zu 15 mg/dl definiert.

Beide Patientengruppen lagen über einen Zeitraum von 60 Monaten bei einem Glukosuriewert von 15 mg/dl im Normbereich. Die Kurven sind nicht signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 23).

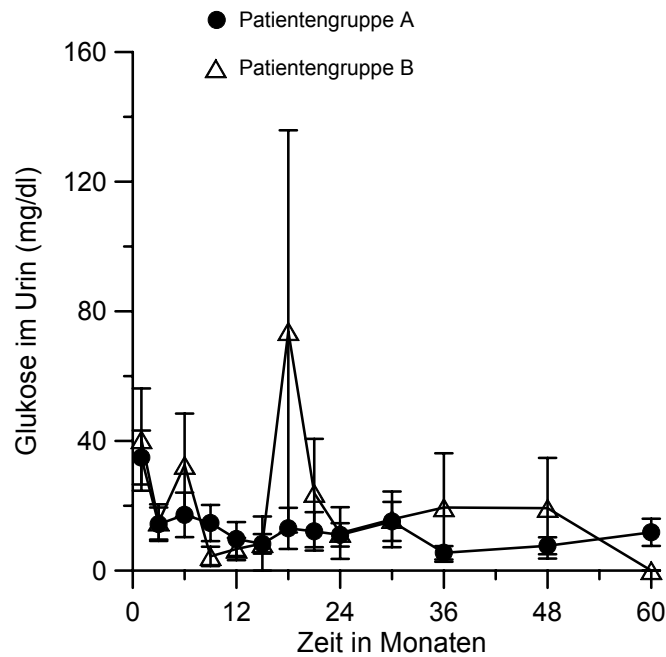


Abb. 23: Einfluss von ACE-Hemmern auf das Glukoseaufkommen im Urin über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM mit $n=132-231$ von Nierentransplantierten ohne ACE-Hemmer (Patientengruppe A) und $n=12-30$ von Nierentransplantierten mit ACE-Hemmern (Patientengruppe B). Die Kurvenverläufe sind nicht signifikant unterschiedlich voneinander.

4.3.4. Kreatinin-Clearance

Sowohl in Patientengruppe A als auch in B betrug die Ausscheidung von Kreatinin im Urin über 60 Monate verteilt ca. 1,5 g/24 h. Die Kurvenverläufe waren nicht signifikant unterschiedlich.

Der Referenz- bzw. Normwert beträgt für Kreatinin im Urin bei Männern 8,7-24,6 mg/kg x 24 h, bei Frauen 7,3-21,4 mg/kg x 24 h. Um die Filtrationsleistung der Niere besser beurteilen zu können, errechnet man die Kreatinin-Clearance:

$$\frac{\text{Urinkonzentration von Kreatinin} \times \text{Harnvolumen}}{\text{Plasmakonzentration von Kreatinin} \times \text{Zeit}}$$

Da die Kreatinin-Konzentration abhängig ist von der Körpermasse, muss die Clearance mithilfe der Körperoberfläche korrigiert werden. Es ergeben sich für Männer und Frauen folgende Normwerte:

Frauen: 60-139 ml/min (korrigiert: /1,73 m²)
Männer: 95-160 ml/min (korrigiert: /1,73 m²).

Nach dem 40. Lebensjahr fällt die Kreatinin-Clearance um ca. 8,5 ml/min pro 10 Jahre. Beide Patientengruppen liegen mit einer Kreatinin-Clearance von ca. 70 ml/min im unteren Normbereich.

4.3.5. GFR

Eine schnelle Bestimmung der GFR kann auch nach der neuen vereinfachten MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*) mit Einschränkungen für das Serumkreatinin vorgenommen werden:

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203}$$

Bei Frauen muss dieser Wert nochmals mit 0,742 multipliziert werden.

Die Patientengruppe A, männlich, hatte einen durchschnittlichen Serumkreatininmittelwert von 1,96 mg/dl und ein mittleres Alter von 41 Jahren. Die Frauen dieser Gruppe hatte einen durchschnittlichen Serumkreatininmittelwert von 1,7 mg/dl und ein mittleres Alter von 40 Jahren.

Die Männer der Patientengruppe B hatten einen durchschnittlichen Serumkreatininwert von 1,98 mg/dl und ein mittleres Alter von 43 Jahren, die Frauen dieser Gruppe einen mittleren Serumkreatininwert von 1,78 mg/dl und waren im Durchschnitt 42 Jahre alt.

Daraus ergibt sich nach der MDRD-Formel eine GFR von:

40 ml/min/1,73 m ²	(Patientengruppe A, männlich)
35 ml/min/1,73 m ²	(Patientengruppe A, weiblich)
39 ml/min/1,73 m ²	(Patientengruppe B, männlich)
33 ml/min/1,73 m ²	(Patientengruppe B, weiblich)

Alle ermittelten Werte für die glomeruläre Filtrationsrate liegen deutlich unter den Normwerten für Gesunde. Jedoch bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den transplantierten Patienten mit ACE-Hemmern.

5. Diskussion

Blutdruck

ACE-Hemmer werden bei Nierentransplantierten eingesetzt, wenn sich eine Verschlechterung des Blutdrucks im Sinne eines Bluthochdrucks abzeichnet. Die Häufigkeit für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie nach Nierentransplantation liegt bei 75%, wenn man die antihypertensive Behandlung als Maß dafür nimmt (Aakhus et al. 1999, Barbagallo et al. 1999). ACE-Hemmer üben vasodilatatorische Eigenschaften an den efferenten Arteriolen der Glomeruli aus. Dort sind sie in der Lage, den intraglomerulären Kapillardruck und den glomerulären Bluthochdruck abzusenken, was einer Hyperfiltration von Albuminen, Makromolekülen und anderen Proteinen vorbeugt (Ritz und Nowack 1990). Auf diese Art und Weise kann die Proteinurie abgesenkt und somit eine Hypertrophie des Glomerulusapparates verhindert werden, da sie vor arteriosklerotischen Veränderungen an den Glomeruli selbst schützen.

In der vorliegenden Studie des Universitätsklinikums Münster wurden 354 Patienten über fünf Jahre untersucht. Die Gruppe bestand aus 141 Frauen und 213 Männern. Es wurden zwei Gruppen gebildet, wobei eine Gruppe aufgrund einer sich entwickelten Hypertonie mit ACE-Hemmern behandelt worden ist und eine normotensive Gruppe, die ohne ACE-Inhibitoren therapiert wurde. Es sollte nun der Einfluss von ACE-Hemmern auf das Langzeitüberleben eines Nierentransplantates untersucht werden.

Die Ergebnisse zeigen eine homogene Verteilung von Männern zu Frauen mit ausgeglichenem Alter. Auch Spenderalter, Dialysedauer und Ischämiezeiten waren nicht signifikant unterschiedlich, so dass gute vergleichbare Ausgangsbedingungen gegeben waren.

Wie zu erwarten wurde bei der Patientengruppe, die mit ACE-Hemmern behandelt worden ist, ein signifikant erhöhter Blutdruck festgestellt, jedoch nur noch beim systolischen Parameter. Der diastolische Blutdruck war bereits auf Normwerte eingependelt. Wie bereits erwähnt, spielt die Hypertonie eine entscheidende Rolle bei der Transplantatschädigung und ist ein ernstzunehmender Risikofaktor. Wenn nicht behandelnd eingegriffen wird, kann dies zu einer Verschlechterung der Transplantatfunktion, des glomerulären Bluthochdrucks innerhalb der Kapillaren und dem Auftreten einer Proteinurie führen (Raine 1995). Bei nierentransplantierten Patienten verursacht

die arterielle Hypertonie nicht nur einen rascheren Verlust der Transplantatsfunktion, was wiederum eine erneute Dialyse zwingend notwendig macht, sondern beschleunigt auch eine chronische Rejektion mit spätem Transplantatsversagen. Studien zu ACE-Inhibitoren zeigen, dass diese die glomeruläre Morphologie aufrechterhalten und die Funktion und Überlebensdauer des Nierentransplantates gewährleisten, indem die Proteinurie herabgesetzt wird (Raine 1995, Modlin et al. 1996). Selbst eine leichte Form von Proteinurie mit weniger als 1 mg/24 h übt langfristig einen äußerst schädlichen Einfluss auf die Funktion des Transplantates aus (Hohage et al. 1997).

Proteinurie

In unserer Vergleichsstudie zeigt sich, dass die mittlere Proteinurie, gemessen als Mittelwert aller Patienten der Gruppe A und B über den gesamten Zeitraum von 5 Jahren, nicht signifikant unterschiedlich war. Dies wurde auch in den Zeitverlaufskurven mit Stixmessung und der Messung des 24h Sammelurins bestätigt. Im Zeitverlauf konnten auch zwischen Männern bzw. zwischen Frauen keine Unterschiede erkannt werden. Stellt man jedoch die Mittelwerte der Stix- und Sammelurinmessung von Männern und Frauen gegenüber, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen in der normotensiven Gruppe, die keine ACE-Hemmer erhalten hatten. Dies spiegelt sich auch in der Zeitverlaufsmessung wieder. Außerdem bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten aus der 24h Sammelurinmessung von Männern und zwischen den Werten der Frauen der Gruppe A gegenüber der Gruppe B. Während die signifikanten Unterschiede in den Proteinuriewerten zwischen den beiden Patientengruppen als Sekundärfolge der arteriellen Hypertonie zu werten sind (Hausberg et al. 2001), ist der geschlechtsspezifische Unterschied innerhalb einer Gruppe so zu sehen, dass Männer eine größere Risikogruppe in Bezug zur Proteinurieentstehung und zu kardiovaskulären Krankheiten darstellen, was auch schon mehrfach in der Literatur bestätigt worden ist (Alonso et al. 2004, Diaz et al. 2003, Glassock 2003).

Cyclosporin A

In der Vergangenheit sind zahlreiche Studien über ACE-Inhibitoren mit begleitender Cyclosporin A-Therapie durchgeführt worden. Seit Einführung der Calcineurin-Inhibitoren, insbesondere der Medikation mit Cyclosporinen stieg die Zahl der

Transplantationspatienten, die postoperativ einen arteriellen Bluthochdruck entwickelten, von 50% auf 67-90% an (First et al. 1994, Zeier et al. 1998). Die arterielle Hypertonie, welche durch Cyclosporin A verursacht wird, hat multifaktorelle Ursachen (Cusi et al 1991). Dazu zählen erhöhte Na^+ -Retention (Curtis et al. 1988), erhöhter Sympathikus (Scherrer et al. 1990) und erhöhter peripherer Gefäßwiderstand (Remuzzi und Perico 1995). Letzter Punkt steht in Zusammenhang mit der renalen Vasokonstriktion, die mittels Endothelin durch Cyclosporin A induziert wird (Bartholomeusz et al. 1996). Durch diese vasokonstriktorische Wirkung der Calcineurin-Inhibitoren sind hauptsächlich die afferenten Arteriolen am Glomerulus betroffen. Die direkte Folge davon sind Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Plasmaflusses (Bartholomeusz et al. 1996, Ruggenti et al. 1993). Dies ist auch die Begründung für die signifikant reduzierte Konzentration von Cyclosporin A, die der Patientengruppe B (mit ACE-Hemmern) verabreicht worden ist.

Kreatinin

Kreatinin ist ein wichtiger Anzeiger für die Nierenfunktion und einfach zu messen. Das Drei-Jahres-Transplantatsüberleben von Patienten, welche Werte in den ersten sechs bis zwölf Monaten nach der Nierentransplantation über 1,5 mg/dl aufweisen, ist signifikant niedriger (80,7% bzw. 83 %) als bei denjenigen, deren Werte unter 1,5 mg/dl (91,5% bzw. 94,7%) liegen (Hariharan et al. 2002). In der vorliegenden Studie schwankten die Serumkreatininwerte über die gesamte Zeitdauer von 60 Monaten um 1,5 mg/dl. Dies traf für Patientengruppe A und B gleichermaßen zu. Jedoch zeigt die daraus ermittelte GFR eindeutig zu niedrige Werte für beide Patientengruppen auf, was grundsätzlich auf eingeschränkte Leistungsfähigkeiten der transplantierten Nieren schließen lässt.

K^+ - und PO_4^{3-} -Haushalt

Anzeiger für ein angehendes Nierenversagen sind u.a. auch der K^+ - und PO_4^{3-} -Haushalt und die Ausprägung einer Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie (Sirmon und Kirkpatrick 1990, Chambers 1987). Des weiteren ist eine Förderung einer Hyperkaliämie unter ACE-Hemmern beschrieben worden (Remuzzi et al 2005, Shlipak 2003, Warnock 2001, Nurko 2001).

Die für K^+ ermittelten Werte befanden sich über fünf Jahre innerhalb des Referenzbereichs. Die beschriebene Hyperkaliämie unter ACE-Hemmern war in unserer Studie ohne Bedeutung.

Die Phosphatwerte im Blut zwischen der Patientengruppe A und B waren über den gesamten Zeitverlauf gesehen signifikant unterschiedlich, wobei die Werte für die Patienten aus Gruppe A konstant im unteren Referenzbereich, diejenigen aus Gruppe B im oberen Referenzbereich lagen. Vergleicht man jedoch die Einzelwerte in den letzten zwei Jahren, stellt man fest, dass eine deutliche Annäherung stattgefunden hat, die nicht mehr signifikant unterschiedlich ist. Eine Hyperphosphatämie ist unter dem Einsatz von ACE-Hemmern nach 5 Jahren nicht mehr zu beobachten.

Harnstoff und Harnsäurewerte

Harnstoff und Harnsäure sind harnpflichtige Substanzen, und ein Anstieg ihrer Konzentrationen im Serum ist ein Indikator für eine eingeschränkte Filtrationsleistung der Niere.

Beide Patientengruppen zeigten erhöhte Harnsäurewerte, wobei es bei den Werten der Patientengruppe B zu stärkeren Schwankungen mit Ausreißern im oberen Konzentrationsbereich in den ersten drei Untersuchungsjahren kam. Über den gesamten Untersuchungszeitraum von 5 Jahren bestand allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, jedoch weisen die gemessenen Harnsäurewerte auf eine Hyperurikämie hin.

Glukose

Glukose wird zu nahezu 100% im proximalen Tubulus rückresorbiert, und wenn kein Transport- oder Tubulusschaden vorliegt, sollte auch keine Glukose im Urin messbar sein (Brown 2000). Allerdings ist ein Effekt von ACE-Hemmern auf den spezifischen Glukosetransport im proximalen Tubulus in drei unterschiedlichen Patienten berichtet worden (Milavetz und Popovtzer 1992, Schmidt und Mayer 1996). Die Glukosewerte beider Patientengruppen waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich und lagen im Normbereich.

Erythrozyturie und Leukozyturie

Die Untersuchungswerte zwischen der Patientengruppe A und der Patientengruppe B waren zwar nicht signifikant unterschiedlich, lagen aber mit durchschnittlich 30

Erythrozyten/ μl deutlich über dem Normwert und im Bereich einer Mikrohämaturie. Die Mikrohämaturie wird definiert mit mehr als fünf Erythrozyten/ μl , jedoch ohne sichtbare Rotfärbung des Urins wie im Falle einer Makrohämaturie. Die Laborwerte einer PTE bestehen aus einer Erhöhung der Erythrozyten, des HKT, der Leukozyten und der Harnsäure. In der vorliegenden Studie waren zwar die Erythrozyten erhöht, die Leukozyten lagen aber im Referenzbereich und zwar für beide Patientengruppen gleich.

6. Schlussfolgerung

Der Einsatz von ACE-Hemmern wirkte sich nicht negativ auf das Langzeitüberleben des Transplantats aus. Jedoch waren diese Medikamente auch nicht in der Lage, das eigentliche Problem, die erhöhte Proteinurie und die schlechten GFR-Werte zu verbessern. Dafür wurden aber die Blutdruckwerte nahezu wieder auf Normwerte eingestellt, die Proteinurie, wenn geschlechtsunspezifisch betrachtet, unterschied sich nicht mehr signifikant von der Patientengruppe ohne ACE-Hemmer. Die Cyclosporin A Dosis konnte in der mit ACE-Hemmern behandelten Gruppe reduziert werden, was grundsätzlich wegen der erheblichen Nebenwirkungen wie z.B. Nephrotoxizität erwünscht ist (Shapiro 2004, Cattaneo et al. 2004).

Es spricht somit nichts gegen einen Langzeiteinsatz von ACE-Hemmern bei Risikopatienten nach Nierentransplantation.

7. Literatur

Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE

Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients.

Nephrol Dial Transpl 1999;14:648-654.

Abu-Romeh SH, el Khatib D, Rashid A, Patel M, Osman N, Fayyad M et al.

Competative effects of enalapril and nifedipine on renal hemodynamics in hypertensive renal allograft recipients.

Clin Nephrol 1992;37:183-188.

Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dillek M, Odabas AR, Ozen S

Renal Behcet's disease: a cumulative analysis.

Semin Arthritis Rheum 2002;31:317-337.

Almond PS, Matas AJ, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, Gruessner R, Najarian JS

Predictors of chronic rejection in renal transplant recipients.

Transplant Proc 1993;25:936.

Alonso A, Oliver J et al.

Causes of death and mortality risk factors.

Nephrol Dial Transplant 2004;19:iii8-iii10.

Barbagallo CM, Pinto A, Gallo S et al.

Carotid atherosclerosis in renal transplant recipients: relationship with cardiovascular risk factors ad plasma lipoproteins.

Transplantation 1999;67:366-371.

Barnas U, Schmidt A, Haas M, Oberbauer R, Mayer G

The effects of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibition on excretory kidney function and proteinuria in renal allograft recipients with chronic progressive transplant failure.

Nephrol Dial Transplant 1996;11:1822-1824.

Bartholomeusz B, Hardy KJ, Nelson AS, Phillips PA

Bosentan ameliorates cyclosporine A-induced hypertension in rats and primates.

Hypertension 1996;27:1341-1345.

Benediktsson H, Chea R, Davidoff A, Paul L

Antihypertensive drug treatment in chronic renal allograft rejection in the rat: effect on structure function.

Transplantation 1996;62:1640-1642.

Benigni A, Bruzzi I, Mister M, Azzolini N, Gaspari F, Perico N, Gotti E, Bertani T, Remuzzi G

Nature and mediators of renal lesions in kidney transplant patients given cyclosporine for more than one year.

Kidney Int. 1999;55:674-85.

Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM

Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy.

Kidney Int 1996;50:1089-1100.

Bjorek S, Mulec H, Johnson SA, Nyberg G, Aurell M

Contrasting effects of enalapril and metoprolol on proteinuria in diabetic nephropathy.

BMJ 1990;300:904-907.

Brenner BM

Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease.

Kidney Int 1983;23:647-655.

Brenner BM, Cohen RA, Milford EL

In renal transplantation, one size may not fit all.

J Am Soc Nephrol 1992;3:162-169.

Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ
Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis.
N Engl J Med 2002;347:103-109.

Brown GK
Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency.
J Inherit Metab Dis 2000;23:237-246.

Campistol JM, Inigo P, Jimenez W, Lario S, Cleska PH et al.
Losartan decreases plasma levels of TGF-beta 1 in transplant patients with chronic
allograft nephropathy.
Kidney Int 1999;56:714-719.

Cantarovich F, Rangoonwala B
Therapeutic effects of angiotensin II inhibition or blockade on the progression of
chronic renal disease.
Int J Clin Pract 2003;57:801-822.

Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G
Nephrotoxic aspects of cyclosporine.
Transplant Proc 2004;36:234-239.

Chambers JK
Fluid and electrolyte problems in renal and urologic disorders.
Nurs Clin North Am 1987;22:815-826.

Chapman JR, Mareen R, Arias M, Raine AE, Dunnill MS, Morris PJ
Hypertension after renal transplantation. A comparison of cyclosporine and
conventional immunosuppression.
Transplantation 1987;43(6):860-864.

Cieciura T, Senatorski G, Rell K, Baczkowska T, Paczek L et al.
Influence of angiotension-converting enzyme inhibitor treatment of the carotid artery intima-media complex in renal allograft recipients.
Transplant Proc 2000;32:1335-1336.

Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Diethelm AG
Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium dependent.
Am J Med 1988;85:134-138.

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.

Cusi D, Barlassina C, Niutta E, Elli A, Quarto di Paolo F, Bianchi G
Mechanisms of cyclosporine-induced hypertension.
Clin Invest Med 1991;14:607-613.

Danovitch GM
Can ACE inhibitors prevent chronic allograft failure?
Am J Kidney Dis 2001;37:866-870.

Diaz JM, Sainz Z, Guirado LL, Ortiz-Herbener F, Picazo M, Garcia-Camin R, Palou J, Alacaraz A, Sola R
Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation.
Transplant Proc 2003;35:1722-1724.

Dimeny E, Tufveson G, Lithell H, Laarsson E, Siegbahn A, Fellstrom B
The influence of pretransplant lipoprotein abnormalities on the early results of renal transplantation.
Eur J Clin Invest 1993;23:572-579.

El-Agroudi AE, Bakr MA, Hassan NA, Ismail AM, Ali-El-Dein B, Shebab-El-Dein AB, Ghoneim MA

Characteristics of long-term live-donor renal allograft survivors.

Am J Nephrol 2003;23:165-171.

Fernandez-Fresdeno G, Palomar R, Escallada R, Martin de Francisco AL, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, Sanz de Castro S, Ruiz JC, Rodrigo E, Arias M

Hypertension and long-term renal allograft survival: effect of early glomerular filtration rate.

Nephrol Dial Transplant 2001;16:105-109.

Fernandez-Vega F, Tejada F, Baltar J, Laures A, Gomez E, Alvarez J

Ambulatory blood pressure after renal transplantation.

Nephrol Dial Transplant 2001;16:110-113.

First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A

Hypertension after renal transplantation.

J Am Soc Nephrol 1994;4:30-36.

Gasenvoort RT, de Zeeuw, de Jong PE et al.

Is the antiproteinuric effect ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system?

Kidney Int 1994;45:861-867.

Glasscock RJ

Diagnosis and natural course of membranous nephropathy.

Semin Nephrol 2003;23:324-332.

Grekas D, Dioudis C, Kalevrosoglou I, Alivanis P, Derveniotis V, Tourkantonis A

Renal hemodynamics in hypertensive renal allograft recipients : effects of calcium antagonists and ACE inhibitors.

Kidney Int 1996;55:97-100.

Gross ML, Adamczak M, Ritz E

Renal failure and ACE inhibition: how much is too much?

Z Kardiol 2005;94:81-86.

Halloran PF, Melk A, Barth C

Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescece.

J Am Soc Nephrol 1999;10:167-181.

Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, el Esper N, Fouriner A et al.

Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure.

BMJ 1994;309:833-837.

Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D

Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996.

N Engl J Med 2000;342:605-12.

Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS et al.

Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival.

Kidney Int 2002;62:311-318.

Hausberg M, Barenbrock M, Hohage H, Muller S, Heidenreich S, Rahn KH

ACE inhibitor versus beta-blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients.

Hypertension 1999;33:862-868.

Hausberg M, Kosch M, Hohage H, Suwelack B, Barenbrock M, Kisters K, Rahn KH

Antihypertensive treatment in renal transplant patients – is there a role for ACE inhibitors?

Ann Transplant 2001;6:31-37.

Hohage H, Kleyer U, Bruckner D, August C, Zidek W, Spieker C
Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients.
Nephron 1997;75:160-165.

Kasiske BL
Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation.
Miner Electrolyte Metab 1993;19:186-195.

Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM et al.
Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients.
J Am Soc Nephrol 2000;11:1-86.

Laskow DA, Curtis JJ
Post-transplant hypertension.
Am J Hypertens 1990;3:721-725.

Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ
Effect of intensive blood pressure control on the course of type I diabetic nephropathy. Collaborative Study Group.
Am J Kidney Dis 1999;34:809-817.

Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motoloese M et al.
Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group.
N Engl J Med 1996;334:939-945.

Matteucci E, Carmellini M, Bertoni C et al.
Urinary excretion rates of multiple renal indicators after kidney transplantation: clinical significance for early graft outcome.
Ren Fail 1998;20:325-330.

McNally PG, Feehally J

Pathophysiology of cyclosporine A nephrotoxicity; experimental and clinical observations.

Nephrol Dial Transplant 1992;7:791-804.

Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F

The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity.

Kidney Int 1995;52:63-69.

Milavetz JJ, Popovtzer MM

Angiotensin-converting enzyme inhibitors and glucosuria.

Arch Intern Med 1992;152:1081-1083.

Modena FM, Hostetter TH, Salahudeen AK, Najarian JS, Matas AJ, Rosenberg ME

Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection.

Transplantation 1991;52:239-244.

Modlin C, Goldfarb B, Novick AC

Hyperfiltration nephropathy as a cause of late graft loss in renal transplantation.

World J Urol 1996;14:256-264.

Morozumi K, Thiel G, Gudat F, Mihatsch MJ

Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriopathy after discontinuation of cyclosporine in patients with renal allografts.

Transplant Proc 1993;25:537-539.

Mourad G, Ribstein J, Mimran A

Converting-enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine-treated renal transplants.

Kidney Int 1993;43:419-425.

Myers BD, Newton L, Boshkos C, Macoviak JA, First WH, Derby GC, Perloth MG, Sibley RK

Chronic injury of human renal microvessels with low-dose cyclosporine therapy.

Transplantation 1988;46:694-703.

Nurko S

At what level of hyperkalemia or creatinine elevation should ACE inhibitor therapy be stopped or not started?

Cleve Clin J Med 2001;68:754,757-758,760.

Opelz G

Collaborative Transplant Study – 10 Year Report.

Transpl Proc 1992;24:2342-55.

Paul LC

Chronic allograft nephropathy: An update.

Kidney Int 1999;56:783-793.

Paul LC

Immunologic risk factors for chronic renal allograft dysfunction.

Transplantation 2001;71:17-23.

Peddi VR, Schroeder TJ, Weiskittel P, First MR

Graft outcome in patients with biopsy-proven chronic renal allograft rejection.

Transpl Proc 1991;31:1308-1309.

Perna A, Ruggenenti P, Testa A, Spoto B, Benini R et al.

ACE genotype and ACE inhibitors induced renoprotection in chronic proteinuric nephropathies.

Kidney Int 2000;57:274-281.

Pichlmayr R, Bunzendahl H, Lauchart W

Der Verlauf nach Nierentransplantation. In: Allgemeine und spezielle Operationslehre, Transplantatchirurgie. 3rd Ed., Pichlmayr R.

Springer Berlin 1981;3:595-686.

Pratschke J, Wilhelm MJ, Laskowski I, Kusaka M, Hancock WW et al.

Acute rejection of rat renal allografts is accelerated by donor brain death.

Transplant Proc 1999;31:874-875.

Pratschke J, Wilhelm MJ, Laskowski I, Kusaka M, Beato F et al.
Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats.
J Am Soc Nephrol 2001;12:2474-2481.

Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Croker BP, Demetris AJ,
Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P et al.
The Banff 97 working classification of renal allograft pathology.
Kidney Int 1999;55:713-723.

Raine AE
Does antihypertensive therapy modify chronic allograft failure?
Kidney Int Suppl 1995;52:107-111.

Rell K, Linde J, Morzycka-Michalik M et al.
Effect of enalapril on proteinuria after kidney transplantation.
Transplant Int 1993;6:213-217.

Remuzzi G, Perico N
Cyclosporine-induced renal dysfunction in experimental animals and humans.
Kidney Int 1995;48:70-74.

Remuzzi G, Perico N
Protecting single-kidney allografts from long-term functional deterioration.
J Am Soc Nephrol 1998;9:1321-1332.

Remuzzi G, Perico N
Routine renin-angiotensin system blockade in renal transplantation?
Curr Opin Nephrol Hypertens 2002;11:1-10.

Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P
The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney
disease.
Kidney Int 2005;99:S57-S65.

Renal transplantation: Access and outcomes.

United States Renal Data System.

Am J Kidney Dis 1998;32:89-97.

Ritz E, Nowack R

Detrimental and beneficial effects of converting enzyme inhibitors on the kidney.

J Cardiovasc Pharmacol 1990;16:70-75.

Rodicio JL

Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: long-term trial in renal transplantation patients.

J Cardiovasc Pharmacol 2003;35:7-11.

Ruggenti P, Perico N, Mosconi L et al.

Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion.

Kidney Int 1993;43:706-711.

Ruggenti P, Remuzzi G

The role of protein traffic in the progression of renal diseases.

Annu Rev Med 2000; 51:315-327.

Salvadori M, Bertoni E, Rosati A, Zanazzi M

Post-transplant diabetes mellitus.

J Nephrol 2003;16:626-634.

Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindall RS, Ring S, Hanson P, Mohanty PK, Victor RG

Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation.

N Engl J Med 1990;323:693-699.

Schmidt A, Mayer G

Renal side effects of angiotensin converting enzyme inhibitors.

Wien Med Wochenschr 1996;146:454-456.

Schrama YC, Koomans HA

Interactions of cyclosporine A and amlodipine: blood cyclosporine A levels, hypertension and kidney function.

J Hypertens 1998;16:33-38.

Sennesael J, Lamote J, Violet I, Tasse S, Verbeelen D

Comparison of perindopril and amlodipine in cyclosporin-treated renal allograft recipients.

Hypertension 1995;26:436-444.

Shapiro R

Low toxicity immunosuppressive protocols in renal transplantation.

Keio J Med 2004;53:18-22.

Shlipak MG

Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency.

Ann Intern Med 2003;138:917-924.

Sirmon MD, Kirkpatrick WG

Acute renal failure. What to do until the nephrologist comes.

Postgrad Med 1990;87:55-62.

Solez K, Afrouzian M, Pakasa N, Takeda K, Trpkov K

Renal transplant biopsy: what does it tell?

Curr Opin Nephrol Hypertens 1997;6:538-543.

Stigant CE, Cohen J, Vivera AM, Zaltzman JS

ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation : an analysis of safety and efficiency.

Am J Kidney Dis 2000;35:58-63.

Suwelack B, Gerhardt U, Hausberg M, Rahn KH, Hohage H
Comparison of quinapril versus atenolol on blood pressure and cardiac mass after renal transplantation.
Am J Cardiol 2000;86:583-585.

Szabo A, Heemann U
Ischemia reperfusion injury and chronic allograft rejection.
Transplant Proc 1998;30:4281-4284.

Szabo A, Lutz J, Schleimer K et al.
Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on growth factor mRNA in chronic renal allograft rejection in the rat.
Kidney Int 2000;57:982-991.

Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW
The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation.
Transplantation 1994;57:1450-1451.

Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, Wilson DJ, Schwartz LL, Augustine JE, Raymer JM, Romero JC, Wiesner RH, Krom RA
Cyclosporine-induced hypertension after transplantation.
Mayo Clin Proc 1994;69:1182-1193.

The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.
Arch Intern Med 1997;157:2413-2446.

Trandl O, Falger S, Reading S, Banyai M, Liebisch B, Gisinger J, Templ E, May G, Kovarik J
The effects of lisinopril on renal function in proteinuric renal transplant recipients.
Transplantation 1993;55:1309-1313.

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.

Vogt L, Kocks MJ, Laverman GD, Navis G
Renoprotection by blockade of the renin-angiotension-aldosterone system in diabetic and non-diabetic chronic kidney disease. Specific involvement of intra-renal angiotension-converting enzyme activity in therapy resistance?
Minerva Med 2004;95:395-409.

Warnock DG
Prevention, protection, and intrarenal renin-angiotensin systems.
Semin Nephrol 2001;21:593-602.

Wickre CG, Norman DJ, Bennison A, Barry JM, Bennett WM
Postrenal transplant erythrocytosis: a review of 53 patients.
Kidney Int 1983;23:731-737.

World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines subcommittee.
J Hyperten 1999;17:151-83.

Zeier M, Mandelbaum A, Ritz E
Hypertension in the transplanted patient.
Nephron 1998;80:257-268.

8. Zusammenfassung

Die über fünf Jahre laufende retrospektive Untersuchung, an welcher 354 Patienten teilnahmen, sollte den möglichen Einfluss von ACE-Inhibitoren auf die Überlebensdauer eines Nierentransplantats zeigen. Zur Durchführung der Studie wurden zwei Gruppen gebildet, von denen die eine mit ACE-Hemmern therapiert wurde, während die andere Gruppe keine ACE-Hemmer medikamentiert bekam. Über einen Zeitraum von 60 Monaten wurden diverse klinische und chemische Parameter untersucht. Besondere Aufmerksamkeit neben der arteriellen Hypertonie, die durch Cyclosporin A verstärkt werden kann, sollte die Proteinurie erfahren. Der arterielle Bluthochdruck konnte mittels ACE-Hemmern erfolgreich eingestellt werden. Eine Therapie mit ACE-Hemmern hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Proteinurie. Die Verschlechterung der Proteinurie bestätigte sich sowohl im allgemeinen Vergleich der beiden Patientengruppen als auch im Vergleich bezüglich einer Geschlechtertrennung. Die Immunsuppression durch Cyclosporin A konnte allerdings für die gesamte Dauer der Studie bei der ACE-inhibierten Gruppe signifikant niedriger dosiert werden als bei der Vergleichsgruppe ohne ACE-Hemmung. Möglicherweise kann damit eine bedeutende Nebenwirkung, die sich in Form einer dosisabhängigen Nierenschädigung zeigt, effektiver unterbunden werden. Wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Nierenfunktion bestanden zwischen den beiden Gruppen nicht. Abschließend lässt sich sagen, dass nichts gegen einen Langzeiteinsatz von ACE-Hemmern bei Risikopatienten nach Nierentransplantation spricht.

Danksagung

Ein herzliches Dankeschön geht an alle, die mir bei der Erstellung und Durchführung dieser Arbeit behilflich waren und somit zum Gelingen beitrugen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Hohage, dem Leiter des Nephrologischen Zentrums Emsland für die Überlassung des Themas sowie die fachliche Betreuung und Beratung und seine Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit.

Dank geht ebenso an Herrn Dr. Hirsch für die Durchführung der Korrekturarbeiten und die Unterstützung bei der Literaturrecherche.

Meine Lebensgefährtin Uta Graalman war mir von Beginn an bis zum Ende dieser Arbeit eine große Hilfe und moralische Unterstützung und hat mich stets motiviert. Danke.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die während meiner persönlichen und beruflichen Entwicklung stets bedingungslos hinter mir standen.

Lebenslauf