

Redaktion

L. Renders, Kiel
 U. Kunzendorf, Kiel
 H. Haller, Hannover

H. Haller

Abteilung für Nephrologie, Medizinische Hochschule Hannover

Langzeitprobleme in der Nierentransplantation

Die Nierentransplantation ist innerhalb weniger Jahre zu einem therapeutischen Routineverfahren bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz geworden. In der Regel nimmt die neue Niere rasch ihre Funktion auf, und der initiale therapeutische Erfolg der Nierentransplantation ist hoch [1, 2]. Lange Zeit war der Verlust des transplantierten Organs durch die akute Abstoßungsreaktion das zentrale Problem der Nierentransplantation. Durch die verbesserte immunsuppressive Therapie ist dieses Problem weitgehend beherrschbar geworden, das Organüberleben nach ein und drei Jahren liegt bei >90% [2, 3]. Auch das Auftreten von lebensbedrohlichen Infektionen, das in den Gründerjahren der Organtransplantation das Überleben der Organe und der Patienten bedrohte, ist zurückgegangen. Nicht nur das Überleben der transplantierten Niere in den ersten 6 Monaten, sondern auch das Langzeitüberleben nach Nierentransplantation hat sich verbessert. Allerdings sind die langfristigen Überlebenszeiten noch immer schlecht und in den letzten Jahren weitgehend gleichgeblieben [1, 2, 3]. Trotz guter Immunsuppression beträgt das mittlere Transplantatüberleben durchschnittlich 11 Jahre. Angesichts der Tatsache, dass in der Regel eine gesunde Niere mit guter Funktion transplantiert wird, stellt sich die Frage nach den Ursachen dieses verkürzten Organüberlebens und danach, welche Mechanismen für den Untergang der transplantierten Nieren verantwortlich sind (Abb. 1).

Das zweite Problem nach Nierentransplantation liegt nicht in den Organen, sondern in den Patienten selbst begründet. Zwar ist das Überleben der transplantierten Patienten in den letzten Jahren deutlich verbessert worden; Haupttodesursachen sind (1) Herzkreislauffer-

krankungen und Schlaganfall, (2) Infektionen und (3) Neoplasien. Transplantierte Patienten sind in der Regel Patienten mit chronischem Nierenversagen, welche eine hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität aufweisen [4]. Es ist überzeugend gezeigt worden, dass die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von Dialysepatienten durch die Transplantation gesenkt werden kann [5]. Allerdings sind auch transplantierte Patienten nach wie vor durch eine hohe Rate von Gefäßerkrankungen und Herzinsuffizienz gekennzeichnet [6, 7]. Besonders das Auftreten von Herzinsuffizienz scheint bei transplantierten Patienten im Vergleich mit Kontrollkollektiven erhöht zu sein [6].

➤ Kardiovaskuläre Ursachen sind die häufigste Todesursache nach einer Transplantation

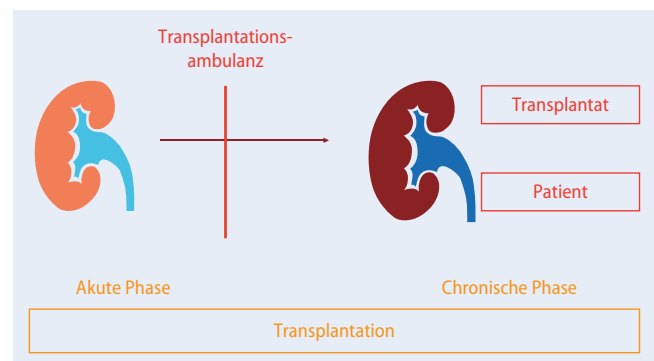
Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität transplantierte Patienten ist trotz der (teilweisen) Restauration der Organfunktion hoch. Kardiovaskuläre Todesursachen sind mit mehr als 50% die häufigsten Todesursachen nach Transplantation (Abb. 2; [8]). Eine therapeutische Stra-

tegie für die nierentransplantierten Patienten muss sich deshalb einerseits mit den Problemen des Langzeitüberlebens der Organe auseinandersetzen und andererseits mit der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionen und Neoplasien (Abb. 1).

Chronisches Organversagen („chronic allograft nephropathy“)

Das chronische Transplantatversagen ist die häufigste Ursache für eine Zweit- oder Dritt-Transplantation. In einer 2004 erschienenen Studie ist gezeigt worden, dass das mittlere Transplantatüberleben von 8 auf fast 14 Jahre angestiegen ist [2]. Die Ursachen des chronischen Transplantatversagens sind nach wie vor unklar. In den letzten Jahrzehnten sind eine Vielzahl von immunologischen und nichtimmunologischen Mechanismen diskutiert worden. Zu den offensichtlichen immunologischen Faktoren, die das Überleben der Niere bestimmen, zählen die Gewebeübereinstimmung zwischen Spender und Empfänger (HLA), die Anzahl der akuten Rejektionen, eine inadäquate Immunsuppression bzw. mangelnde oder fehlende Compliance.

Abb. 1 ▶ Die Betreuung nach Nierentransplantation gliedert sich in ein Programm zum Erhalt der Organfunktion und ein Programm für das Patientenüberleben. Dazu müssen Veränderungen der Organfunktion sowie Risikofaktoren frühzeitig erkannt und therapiert werden



Nephrologe 2007 · 2:175–181
DOI 10.1007/s11560-007-0085-z
© Springer Medizin Verlag 2007

H. Haller

Langzeitprobleme in der Nierentransplantation

Zusammenfassung

Dem in der Regel hohen initialen therapeutischen Erfolg der Nierentransplantation und der zunehmenden Kontrolle akuter Abstoßungsreaktionen gegenüber stehen die nach wie vor unbefriedigenden langfristigen Ergebnisse bezüglich des Transplantatüberlebens. Zur rechtzeitigen Detektion der Entstehung einer chronischen Transplantatnephropathie sind bisher verwendete Parameter nicht ausreichend sensitiv. Ein weiteres Problem nach Transplantation liegt bei den Patienten. Denn die bei der Mehrzahl dieses Kollektivs erheblich ausgeprägte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität kann zwar durch die Transplantation gesenkt werden, doch bleibt sie nach wie vor ausgesprochen hoch. Therapeutische Strategien werden sich orientieren müssen sowohl an Problemen des Transplantatüberlebens als auch an Aspekten der (Sekundär-) Prävention von Herz-Kreislauf-Ereignissen, Infektionen und Neoplasien.

Schlüsselwörter

Chronische Allograft-Nephropathie · CMV · Calcineurininhibitoren · C4d · PTDM

Long-term problems in kidney transplantation

Abstract

The generally high rate of initial success of treatment by kidney transplantation and the improving control over acute rejection reactions are offset by the persisting unsatisfactory long-term results in terms of transplant survival. Parameters applied thus far for detection of a chronic transplant nephropathy are not sufficiently sensitive. A further problem after transplantation is rooted in the patient: in the majority of patients in this collective in this sample very intensive cardiovascular morbidity and mortality can be lowered by the transplantation, but it is still extremely high. Treatment strategies will need to be slanted towards problems of transplant survival and on aspects of (secondary) prevention of cardiovascular events, infections and neoplasms.

Keywords

Chronic allograft nephropathy · Cytomegalovirus · Calcineurin inhibitors · C4d · Post-transplantation diabetes mellitus

Gleichzeitig sind (fast) alle verwendeten Immunsuppressiva, besonders die Calcineurininhibitoren, nephrotoxisch und tragen selbst zu einer chronischen Schädigung der Niere bei (s. Beitrag von Renders u. Kunzendorf in diesem Heft) Neben den immunologischen Faktoren und der Nephrotoxizität der Immunsuppressiva sind auch nichtimmunologische Faktoren für das Langzeitüberleben der transplantierten Niere verantwortlich. Hierzu zählen das Alter des Spenders, eine schlechte Funktion der gespendeten Niere („marginal kidneys“) und kardiovaskuläre Risikofaktoren des Empfängers [9, 10]. Wie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung stehen hier der Diabetes mellitus, die Hypertonie und die Hyperlipidämie im Vordergrund [11]. Allerdings fehlen für die Nierentransplantation prospektive Studien, um das therapeutische Vorgehen zum Erhalt der Nierenfunktion zu begründen. Prommool und Mitarbeiter analysierten die verschiedenen äußerlichen Risikofaktoren und ihre Auswirkungen auf das Transplantatüberleben [12]: In den ersten 6 Monaten nach Transplantation sind es im Wesentlichen die akuten Rejektionen, die Anwesenheit spezifischer Antikörper (PRA) und die initiale Funktionsaufnahme. Interessant ist die Rolle der akuten Rejektionen in dieser frühen Periode; obwohl deren Inzidenz in den ersten 6 Monaten aufgrund der verbesserten Immunsuppression zurückgegangen ist, hat das relative Risiko durch akute Rejektionen für das chronische Transplantatversagen zugenommen [13]. Möglicherweise sind die klinisch akuten Rejektionen unter der heutigen Immunsuppression ausgeprägter. In der Zeit danach (bis zu 5 Jahren nach Transplantation) wird das Transplantatüberleben vor allem durch die akuten Rejektionen und die Nierenfunktion (Serumkreatinin >1,5 mg/dl) bestimmt. Später spielt nur noch das Alter des Spenders eine wesentliche Rolle. Möglicherweise ist noch das Geschlecht des Spenders von Bedeutung [14].

Fast alle verwendeten Immunsuppressiva, v. a. die CNI, sind nephrotoxisch

Histologisch ist die chronische Transplantatdysfunktion charakterisiert durch eine

Glomerulosklerose, eine Hyperplasie der arteriellen Gefäßwand und eine Fibrose des Interstitiums. Wie diese zellulären Veränderungen zustande kommen, welche molekularen Mechanismen ihnen zugrundeliegen und wie deren zeitlicher Verlauf ist, ist bislang nur wenig verstanden. Die während des Langzeitverlaufs der Nierentransplantation regulär vorgenommenen klinischen Laboruntersuchungen zur Überwachung der Nierenfunktion (und Erkennung von akuten Rejektionen) wie Serumkreatinin und Proteinurie, sind nicht dazu geeignet, die Entstehung bzw. den Verlauf der chronischen Transplantatnephropathie zu erfassen. Es fehlen bessere klinische oder molekulare Parameter, um frühzeitig Veränderungen in der Niere zu erfassen. In den letzten Jahren sind dazu mehrere Biopsieprogramme nach Nierentransplantation entwickelt worden. In diesen sogenannten Protokollbiopsien werden regelmäßig, d. h. 1, 3, 6 und 12 Monate nach Transplantation, die zellulären und molekularen Veränderungen des Transplantates verfolgt; es kann frühzeitig therapeutisch eingegriffen werden. Nankivell und andere haben mittels Protokollbiopsien versucht, den Verlauf der chronischen Transplantatdysfunktion zu charakterisieren [15, 16]. Die wichtigsten derzeit absehbaren Befunde aus solchen Studien werden im Folgenden aufgeführt: Die ersten fibrosierenden Veränderungen der chronischen Transplantatdysfunktion sind bereits in den ersten Monaten nach Transplantation zu beobachten. Zu diesem frühen Zeitpunkt korrelieren die Veränderungen mit der initialen Funktionsaufnahme der Niere, der Dauer der Ischämie, Gefäßveränderungen im gespendeten Organ und den akuten Abstoßungsreaktionen. Dies spricht dafür, dass die molekularen Mechanismen frühzeitig aktiviert werden. Möglicherweise spielen fibrosierende Moleküle wie TGF- β („transforming growth factor β “) eine wichtige Rolle [17, 18]. Außerdem spricht dieser Befund dafür, dass die initiale Schädigungen der Niere z. B. durch Ischämie-Reperfusionsschaden in ihrer Langzeitwirkung wichtiger sind als bisher angenommen [19, 20]. Bemerkenswert in den Protokollbiopsieprogrammen ist auch der hohe Anteil klinisch stummer Rejektionen, d. h. biopsisch gesicherten Abstoßungs-

Hier steht eine Anzeige.



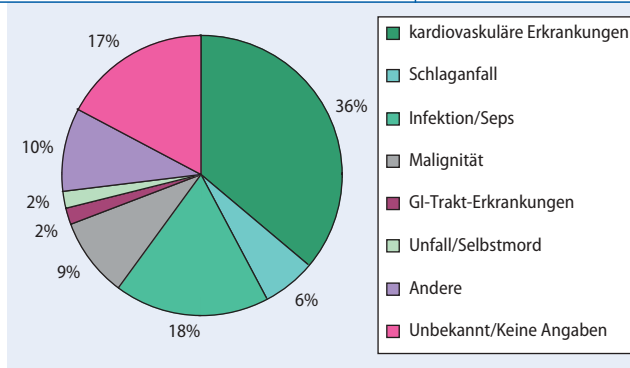


Abb. 2 ◀ Todesursachen von Patienten mit funktionierendem Transplantat. (Mod. nach [8])

reaktionen, die nicht (oder noch nicht) mit einem Kreatininanstieg einhergehen ([20]; ▶ **Tab. 1**). Möglicherweise ist die frühzeitige Behandlung dieser Infiltrate von Bedeutung für die langfristige Prognose der Transplantate. Ein drittes wichtiges histologisches Korrelat ist die frühe Identifikation von Medikamententoxizität im Transplantat. Es scheint daher, dass für die Überwachung der Langzeitfunktion von Transplantaten Protokollbiopsien sinnvoll sind.

▶ Der C4d-Nachweis sollte zur langfristigen Transplantationskontrolle gehören

Zusätzlich zu den beschriebenen histologischen Entitäten wurden auf einer der letzten Banff-Konferenzen Kriterien für eine chronische immunologische Rejektion definiert [21]. Histologisch zählen dazu die Intimaproliferation mit Lymphozyteninfiltration und Verlust der Basalmembran. In den glomerulären und peritubulären Kapillaren wird die Verdoppelung der Basalmembran als Zeichen der chronischen Rejektion gewertet. Zweitens wurde die Rolle von C4d bei der chronischen immunologischen Abstoßung neu beleuchtet. Mehrere Untersucher fanden in bis zu 40% der Fälle von chronischer Allograft-Nephropathie einen positiven Nachweis von C4d als Ausdruck abgelaufener immunologischer Prozesse in der Gefäßwand [22]. C4d-Positivität war mit den oben beschriebenen Merkmalen der chronischen, immunologisch vermittelten Abstoßung korreliert. Auch wenn dieser hohe Prozentsatz von C4d-Positivität nicht von allen Untersuchenden beobachtet wurde [23], sollte der Nachweis von C4d bzw. von donorspezifischen Antikörpern

zur langfristigen Kontrolle der Transplantate gehören sollte. Die Diagnosen

- frühe Fibrosierung,
- Medikamententoxizität,
- subklinische Rejektion und
- chronische humorale Rejektion

sind möglicherweise therapeutisch beeinflussbar und für die Langzeitprognose von Bedeutung. Allerdings müssen invasive Strategien und ihre klinische Bedeutung noch durch prospektive Studien belegt werden. Über die klinische Relevanz hinaus können durch Protokollbiopsien neue molekulare Mechanismen der chronischen Transplantatdysfunktion identifiziert werden [24]. Wichtige Fragen in diesem Zusammenhang sind die nach Reproduzierbarkeit der histologischen Befunde [25, 26] und nach der Sicherheit der Protokollbiopsien. Wir haben an der Medizinischen Hochschule in Hannover in den letzten Jahren mehr als 2000 Protokollbiopsien vorgenommen und keine ernsthafte Komplikation beobachtet [27]. Ähnliche Befunde sind auch von anderen erhoben worden, sodass neben den bisherigen Parametern der Organfunktion regelmäßige Biopsien zur Verbesserung der Langzeitfunktion von transplantierten Nieren sinnvoll erscheinen.

Langzeitüberleben nach Nierentransplantation – kardiovaskuläre Erkrankungen

Wie oben dargestellt wird das Langzeitüberleben der Patienten mit funktionierendem Transplantat durch das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infekten und Neoplasien bestimmt [4]. Den größten Anteil d. h. 35–50% nehmen die Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach Transplantation ein. Die wichtigsten etablierten Risikofaktoren kardiovas-

kulärer Erkrankungen in der Normalbevölkerung sind Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, Bewegungsarmut, Mikroinflammation und Niereninsuffizienz. Für einen Teil dieser Risikofaktoren sind Leitlinien zu Prävention, Diagnostik und Therapie entwickelt worden.

Die Aggressivität der präventiven Strategie bzw. der therapeutischen Intervention wird definiert vom Ausmaß der Begleiterkrankung.

Patienten nach Nierentransplantation zählen in den allermeisten Fällen zur Hochrisikogruppe. Dies bedeutet, dass präventive bzw. therapeutische Interventionen nach Nierentransplantation in der Regel aggressiv durchgeführt werden sollten. Der Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen wird bei nierentransplantierten Patienten außerdem durch die Immunsuppression verändert. Immunsuppressiva wie Calcineurininhibitoren können Hypertonie und Diabetes begünstigen. Diese differenzialtherapeutischen Überlegungen sind bei hinsichtlich der Langzeitkontrolle miteinzubeziehen. Eine dritte wichtige Überlegung sind zusätzliche Faktoren nach Nierentransplantation, die bei der Entstehung bzw. Progression von kardiovaskulären Erkrankungen eine Rolle spielen können. Dazu zählen z. B. die atherogenen Effekte einer Cytomegalie-Infektion. All dies macht die Evaluation nierentransplantierter Patienten bezüglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen komplex und schwierig. Hinzu kommt, dass für diese Patientengruppe keine evidenzbasierten Leitlinien existieren. Prospektive Untersuchungen an transplantierten Patienten sind hier dringend notwendig. Im Folgenden sollen die wichtigen Risikofaktoren und die jeweiligen therapeutischen Strategien kurz beschrieben werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen vor der Nierentransplantation

Viele der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz leiden bereits an kardiovaskulären Erkrankungen. Diese Patienten haben auch nach der Transplantation, trotz insgesamt verbesserter Prognose (s. oben)

ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Patienten mit präexistenter kardiovaskulärer Erkrankung sollten besonders intensiv behandelt werden.

Hypertonie

Hypertonie nach Nierentransplantation ist mit einer Inzidenz von 50-85% ein häufiges Phänomen. In die Differenzialdiagnose der Posttransplantationshypertonie müssen einbezogen werden: eine bereits vorbestehende essentielle Hypertonie, die Wirkung von Calcineurininhibitoren, eine steroidinduzierte Hypertonie, eine chronische Allograft-Nephropathie, eine Rekurrenz der Grunderkrankung bei Glomerulonephritiden und eine Nierenarterienstenose. Auch die Möglichkeit, dass die nativen Nieren zur Hochdruckentstehung nach Transplantation beitragen können, sollte nicht außer Acht gelassen werden. Es ist überzeugend gezeigt worden, dass eine Hypertonie nach der Transplantation sowohl für das Transplantat als auch für die Mortalität ein sehr wichtiger Risikofaktor ist [11, 28, 29]. Es ist davon auszugehen, dass eine aggressive Kontrolle des Blutdrucks die Prognose wesentlich verbessern kann. Leider gibt es zurzeit keine prospektive Studie zur antihypertensiven Therapie bei nierentransplantierten Patienten. Überträgt man die Empfehlungen der *NKF Task Force on Cardiovascular Disease*, so ergibt sich für Nierentransplantierte ein Zielblutdruckwert von <135/85 mmHg [30]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus, einer Proteinurie >500 mg/Tag, mehr als zwei kardiovaskulären Risikofaktoren oder bereits klinisch fassbarer kardiovaskulärer Erkrankung sollte der Zielblutdruckwert noch niedriger (<125/75 mmHg) liegen.

Auch bei der Wahl des Antihypertensivums ist man auf die Übertragung von Daten aus anderen Studien angewiesen. Generell gibt es für den Einsatz der wichtigsten Antihypertensiva nach Nierentransplantation keine Kontraindikationen. Einige Untersucher haben die Überlegenheit von Dihydropyridin-Kalziumantagonisten mit einer Verbesserung der Transplantatfunktion gezeigt [31]. Vermutlich sind auch Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems bei Nierentransplantierten sinnvoll [32, 33]. Wie in anderen Studi-

Tab. 1 Histologische Befunde aus regelmäßig durchgeführten Protokollbiopsien. Die Befunde sind an klinisch unauffälligen Transplantaten erhoben worden

	224 Patienten		561 Biopsien	
	n	%	n	%
Akute Rejektion	36	16	39	7
Klinisch stumm	25	11	27	5
Borderline-Veränderung	95	42	115	21
Mit Kreatininanstieg	10	5	11	2
Akute tubuläre Veränderung	144	64	229	41
Verdacht auf tubuläre CyA-Toxizität	56	25	73	13
Verdacht auf vaskuläre CyA-Toxizität	9	4	13	2
Chronische tubulointerstitielle Veränderung	75	35	88	16
Nephrosklerose	63	28	84	15
Nephrokalzinose	37	17	50	9

en gezeigt, könnten sie die Langzeitprognose durch Senkung des intraglomerulären Drucks oder durch die Reduktion der Proteinurie beeinflussen. Allerdings ist hier mit dem Auftreten von Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie, Anämie und Anstieg des Serumkreatinins zu rechnen.

Diabetes mellitus

Das Auftreten eines Diabetes mellitus nach Nierentransplantation („post-transplantation diabetes mellitus“, PTDM) stellt eine ernsthafte Komplikation bezüglich der Langzeitprognose der Patienten dar. Die Inzidenz eines PTDM nach Nierentransplantation ist hoch [34, 35]. Je nach Studie variiert jedoch die Inzidenz des PTDM. Einige Studien verwenden für die Diagnose den Nüchternblutzuckerwert, andere definieren PTDM durch den Einsatz von oralen Antidiabetika bzw. Insulin. Die Risikofaktoren für das Auftreten eines PTDM sind den bekannten Risikofaktoren wie Alter, Übergewicht etc. vergleichbar [36]. Als Besonderheit kommt die Assoziation zwischen Hepatitis C Infektion und PTDM nach Nierentransplantation dazu.

Ein PTDM wird durch die immunsuppressive Therapie beeinflusst: Beide Substanzen, Steroide und Calcineurininhibitoren, tragen zur Entstehung eines PTDM bei [36, 37]. Besonders bei Hochrisikopatienten sollten deshalb beide Immunsuppressiva vorsichtig dosiert oder ersetzt werden. Wie in der Allgemeinbevölkerung sollte bei Risikopatienten eine präventive Strategie verfolgt werden. Patienten nach Transplantation treiben we-

nig Sport und sind wenig aktiv. Gezielte Bewegungsprogramme, regelmäßige Diät-Empfehlungen und Sport verhindern die Entstehung eines PTDM und verbessern das kardiovaskuläre Risiko der nierentransplantierten Patienten erheblich [38].

Hyperlipidämie

Eine Hyperlipidämie kommt bei ungefähr 60% der Patienten nach Nierentransplantation vor [39]. Assoziationsstudien belegen eine Korrelation zwischen kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und Hyperlipidämie nach Nierentransplantation, allerdings fehlen auch hier prospektive Studien [40]. Die Hyperlipidämie beeinflusst nicht nur das Überleben der Patienten, sondern hat auch negative Auswirkungen auf das Überleben des Transplantates und sie kann das Auftreten einer chronischen Allograft-Nephropathie begünstigen. Verschiedene Faktoren können nach der Nierentransplantation zur Hyperlipidämie beitragen. Dazu zählen Niereninsuffizienz, Proteinurie, Diabetes, und Übergewicht, aber auch Medikamente wie β -Blocker, Diuretika oder Immunsuppressiva. Insbesondere Rapamycin kann eine signifikante Hypercholesterinämie und eine Hypertriglyceridämie verursachen [41]. Auch Ciclosporin und (weniger ausgeprägt) Tacrolimus können eine Hypercholesterinämie verursachen.

Entsprechend der Leitlinien der AST sollen alle Patienten in den ersten 6 Monaten sowie ein Jahr nach Nierentransplantation bezüglich einer Hyperlipidämie untersucht werden [42]. Danach sollten auch transplantierte Patienten mit normalen Li-

pidwerten in jährlichen Abständen untersucht werden, bei grenzwertigem Befund sollte ein Lipidprofil erstellt werden [39]. Bezüglich der Therapie gelten für nieren-transplantierte Patienten die Leitlinien der NKF (NCEP Adult Treatment Panel Guidelines; [39, 43]). Allerdings werden transplantierte Patienten solchen mit ischämischer Herzerkrankung gleichgestellt; empfohlen wird ein Therapiebeginn bei LDL-Werten >100 mg/dl [44].

Verschiedene kleinere Studien haben den Nutzen einer Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) bei Patienten nach Nierentransplantation gezeigt. In einer Metaanalyse konnte eine 24%ige Reduktion der Mortalität gezeigt werden [45]. Die gleichzeitige Anwendung von Calcineurininhibitoren und Statinen kann wegen der gleichen Metabolisierung zu einem raschen Anstieg der Statinspiegel führen. Es wird deshalb empfohlen, entweder lipophile Statine wie Pravastatin bei transplantierten Patienten unter Calcineurininhibition zu verwenden oder die Statin-Dosis bei nieren-transplantierten Patienten um 25–50% zu reduzieren [46]. Die ALERT-Studie [47] hat für Fluvastatin eine positive Wirkung auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die Transplantatfunktion gezeigt. Interessant sind möglicherweise auch die immunsuppressiven Wirkungen der Statine. Diese sind jedoch bislang im Wesentlichen im Tierversuch gezeigt worden [47].

Andere Risikofaktoren

Rauchen nach Nierentransplantation wirkt sich nicht nur negativ auf das Patientenüberleben, sondern auch negativ auf das Transplantatüberleben aus [49]. Nierentransplantierte Patienten sollten deshalb entschieden aufgefordert werden, mit dem Rauchen aufzuhören.

In den letzten Jahren ist postuliert worden, dass systemische Mikroinflammation, gemessen als C-reaktives Protein und an Parametern für oxidativen Stress, wesentliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sind [50]. Dieser Zusammenhang ist bei Patienten nach Nierentransplantation nicht eindeutig belegt.

Anders sieht es bei Homocysteinämie aus: Studien haben eine Assoziation zwi-

schen hohen Serumspiegeln von Homocystein und Nierenfunktion sowie kardiovaskulärer Morbidität nach Nierentransplantation nachgewiesen [51, 52]. Es ist deshalb empfohlen worden, Serumspiegel von Homocystein bei Patienten nach Transplantation regelmäßig zu kontrollieren [53]. Allerdings liegen bislang keine prospektiven Daten zur Intervention vor.

Die Proteinurie nach Transplantation schädigt nicht nur das Organ und führt zur interstitiellen Fibrose, sondern ist möglicherweise auch ein systemischer Risikofaktor, ähnlich wie es bei Patienten mit diabetischer Nephropathie gezeigt worden ist [54].

➤ Eine Assoziation zwischen Homocystein und kardiovaskulärer Morbidität ist nachgewiesen

Umstritten ist auch die Rolle von CMV-Infektionen bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen nach Nierentransplantation. Während in manchen Studien ein Zusammenhang gesehen wurde und die profibrotische Wirkung von CMV in vitro bekannt ist, zeigen andere Studien keinen Zusammenhang [55]. Möglicherweise hängt dies mit unterschiedlichen Virustypen zusammen.

Fazit für die Praxis

Die Langzeitprobleme nach Nierentransplantation haben sich in den letzten Jahren wesentlich geändert. Während früher vor allem die Immunsuppression und die Verhinderung der akuten Abstoßung im Vordergrund standen, sind es nun die chronischen Veränderungen im Transplantat und das Langzeitüberleben der Patienten. Die eigentliche Transplantation ist zu einem standardisierten Verfahren auf hohem chirurgischem Niveau geworden. Probleme der Organkonservierung und des Ischämie/Reperfusionsschadens spielen ebenfalls vor allem unter chronischen Gesichtspunkten eine Rolle. Die Überwachung der Langzeitprobleme muss (a) durch ein Programm für das transplantierte Organ und (b) durch ein Patientenprogramm erfolgen.

Die Überwachung der Nierenfunktion sollte genauer als bisher das Organ erfassen. Serumkreatinin und Proteinurie sind alleine zu wenig aussagefähig und verändern sich erst lange nach dem Beginn der zellulären Schädigung. Es sind dringend neue Untersuchungsmethoden zu entwickeln. Eine Möglichkeit eröffnen Protokollbiopsien, anhand derer die Niere regelmäßig histologisch und molekular analysiert werden kann. In den Patientenprogrammen stehen Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären Erkrankungen im Vordergrund. Daneben müssen die Patienten bezüglich des Auftretens von Neoplasien gescreent werden. Für alle kardiovaskulären Risikofaktoren nach Nierentransplantation fehlen prospektive Studien. Dies gilt insbesondere für den Bereich der Hypertonie. Die bisherigen Konzepte zur Langzeitversorgung von Patienten nach Nierentransplantation sollten die Bedeutung der kardiovaskulären Prävention verstärkt integrieren [44]. Eine integrierte Versorgung dieser Patienten sollte eine regelmäßige Schulung miteinschließen, um durch eine intensive Rehabilitation das Langzeitüberleben von Patienten und Transplantaten zu verbessern.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. H. Haller



Abteilung für Nephrologie,
Medizinische Hochschule
Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1,
30635 Hannover
haller.hermann@mh-
hannover.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA et al. (2000) Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 342: 605–612
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B (2004) Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 4: 378–383

3. Keith DS, deMattos A, Golconda M et al. (2005). Factors associated with improvement in deceased donor renal allograft function in the 1990s. *J Am Soc Nephrol* 16: 15212–1521
4. Foley RN, Parfrey RS, Sarnak MJ (1998) Clinical epidemiology of cardiovascular disease in patients with endstage renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S112–119
5. Wolfe RA, Ashby WB, Milford EL et al. (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341: 1725–1730
6. Rigatto C, Parfrey P, Foley R et al. (2002) Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 1084–1090
7. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA (2005) Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16: 496–506
8. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA et al. (2000) Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 57: 307–313
9. Kasiske BL (1988) Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Medical* 84: 985–993
10. Hegeman RL, Hunsicker LG (1995) Chronic rejection in renal allografts: importance of cardiovascular risk factors. *Clin Transplant* 9: 135–139
11. Opelz G, Wujciak T, Ritz E (1998) Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 53: 217–222
12. Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF (2000) Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 11: 565–573
13. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA et al. (2000) Increase impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation* 70: 1098–1100
14. Zeier M, Dohler B, Opelz G, Ritz E (2002) The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol* 13: 2570–2576
15. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR et al. (2001) Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation* 71: 515–523
16. Schwarz A, Mengel M, Gwinner W et al. (2005) Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation: a protocol biopsy study. *Kidney Int.* 67(1): 341–348
17. Waller JR, Nicholson ML (2001) Molecular mechanisms of renal allograft fibrosis. *Br J Surg* 88: 1429–1441
18. Mas V, Alvarellos T, Giraudo C et al. (2002) Intra-graft messenger RNA expression of angiotensinogen: relationship with transforming growth factor beta-1 and chronic allograft nephropathy in kidney transplant patients. *Transplantation* 74: 718–721
19. Baboolal K, Jones GA, Janezic A et al. (2002) Molecular and structural consequences of early renal allograft injury. *Kidney Int* 61: 686–696
20. Gueler F, Gwinner W, Schwarz A, Haller H (2004) Long-term effects of acute ischemia and reperfusion injury. *Kidney Int* 66(2): 523–527
21. Racusen LC, Solez K, Colvin R (2002) Fibrosis and atrophy in the renal allograft: interim report and new directions. *Am J Transplant* 2: 203–206
22. Mauiyyedi S, Pelle PD, Saidman S et al. (2001): Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 12: 574–582
23. Mengel M, Bogers J, Bosmans JL et al. (2005) Incidence of c4d stain in protocol biopsies from renal allografts: results from a multicenter trial. *Am J Transplant* 5(5): 1050–1056
24. Gwinner W, Suppa S, Mengel M et al. (2005) Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J transplant.* 5(8): 1934–1941
25. Seron D, Moreso F, Fulladosa X et al. (2002) Reliability of chronic allograft nephropathy diagnosis in sequential protocol biopsies. *Kidney Int* 61: 727–733
26. Serinsoz E, Bock O, Kirsch T et al. (2005) Compartment-specific quantitative gene expression analysis after laser microdissection from archival renal allograft biopsies. *Clin Nephrol* 63(3): 193–201
27. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M et al. (2005) Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant* 5(8): 1992–19
28. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI (2000) Arterial hypertension and renal allograft survival. *Am J Med* 283: 633–637
29. Opelz et al. (2005) *Am J Transplant* 5: 2725
30. Mailloux LU, Levey JS (1998) Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S120–S141
31. Rahn KH, Barenbrock M, Fritschka E et al. (1999) Effect of nifedipine on renal function in renal-transplant patients treated with cyclosporin: A randomized trial. *Lancet* 354: 1415–1420
32. Danovitch GM (2001) Can ACE inhibitors prevent chronic allograft failure? *Am J Kidney Dis* 37: 866–870
33. Midtvedt K, Hartmann A, Foss A et al. (2001) Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. *Transplantation* 72: 1787–1792
34. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K et al. (2001) Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 59: 732–737,
35. Weir MR, Fink JC (1999) Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 34: 1–13
36. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J et al; International Expert Panel (2003) New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. *Transplantation* 75 (10 Suppl): S53–24.
37. First MR, Gerber DA, Hariharan S et al. (2002) Post-transplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: Incidence, risk factors, and management. *Transplantation* 73: 379–386,
38. Revanur VK, Jardine AG, Kingsmore DB et al. (2002) Onset of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin Transplant* 15: 89–94
39. Kasiske BL, Gujjarro C, Massy ZA et al. (1996) Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7: 158–165
40. Roodnat JL, Mulder PG, Zietse R et al. (2000) Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation* 69: 1704–1710
41. MacDonald AS (2001) A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 71: 271–280
42. Roodnat JL, Mulder PG, Zietse R et al. (2000) Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation* 69: 1704–1710
43. Kasiske BL, Gujjarro C, Massy ZA et al. (1996) Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7: 158–165
44. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE et al. (2000) Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11[Suppl 15]: S1–86
45. Cosio FG, Pesavento TE, Pelletier RP et al. (2002) Patient survival after renal transplantation III: The effects of statins. *Am J Kidney Dis* 40: 638–643
46. Ichimaru N, Takahara S, Kokado Y et al. (2001) Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. *Atherosclerosis* 58: 417–423
47. Holdaas H et al. (2003) *Lancet* 361: 2024
48. Kasiske BL, Heim-Duthoy KL, Singer GG et al. (2001) The effects of lipid-lowering agents on acute renal allograft rejection. *Transplantation* 72: 223–227
49. Kasiske BL, Klinger D (2000) Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: 753.759
50. Ridker PM (2001) High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 103: 1813–1818
51. Arnadottir M, Hultberg B, Wahlber J et al. (1998) Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation. *Kidney Int* 54: 1280–1284
52. Bostom AG (2000) Homocysteine: „expensive creatinine“ or important modifiable risk factor for arteriosclerotic outcomes in renal transplant recipients? *J Am Soc Nephrol* 11: 149–151
53. Ducloux D, Motte G, Chailier B et al. (2000) Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 11: 134–137
54. Roodnat JL, Mulder PHG, Rischew-Vos et al. (2001) Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 72: 488–494
55. Humar A, Gillingham K, Payne WD et al. (2000) Increased incidence of cardiovascular complications in kidney transplant recipients with cytomegalovirus disease. *Transplantation* 70: 310–330