

Viola Eilts

## Auswirkungen einer Calcineurininhibitoren-freien Immunsuppression auf die Blutdruckprofile nierentransplantierte Patienten

**Einleitung:** Calcineurininhibitoren (CNI) sind aufgrund ihres breiten Nebenwirkungsspektrums in die Kritik geraten. Als Basistherapeutikum finden sie bei nierentransplantierten Patienten noch immer häufig Verwendung, was sich unter anderem auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und somit auf das Überleben von Organ und Patient auswirkt. Um das Langzeitüberleben von Transplantat und Transplantierten zu verbessern, wurde am Transplantationszentrum des Klinikums Bremen Mitte eine randomisierte, zweiarmige, prospektive Studie initiiert, bei der eine auf Calcineurininhibitoren basierende Immunsuppression mit einer auf Mycophenolatmofetil (MMF) aufbauenden ( $\pm$ Corticosteroide) bei Patienten mit stabiler Transplantatfunktion verglichen wurde. Die Probanden wurden im Verhältnis 1:2 eingeschlossen. Primäres Studienziel war ein Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit sowie die Minderung CNI-assoziiierter Nebenwirkungen, insbesondere des Bluthochdrucks. Die Studienergebnisse von 14 eingeschlossenen Patienten werden in dem vorliegenden Artikel vorgestellt und diskutiert.

**Ergebnisse:** Unter dem studieneigenen Umstellungsschema kam es weder in der Frühphase noch im späteren Verlauf zu vermehrten Abstoßungsreaktionen. Es ging kein Organ verloren und die in der Gesamtpopulation erwarteten 5% Organverluste pro Jahr konnten deutlich unterschritten werden. Bei den auf MMF umgestellten Nierentransplantierten konnte eine stabile Transplantatfunktion mit verbesserten Serumkreatininwerten erreicht werden. Eine Besserung der Blutdruckeinstellung konnte bei 9 von 10 mit MMF behandelten Patienten bewirkt werden. Diese Aussage stützt sich auf einen aus mittlerem arteriellen Druck, Schlaf-Wach-Rhythmik und Tagesdosis der benötigten blutdrucksenkenden Medikamente bestehenden Surrogatparameter.

**Schlußfolgerung:** Die vorliegende Studie zeigt, dass eine Umstellung der Immunsuppression nach Nierentransplantation auf Mycophenolatmofetil ohne erhöhtes Risiko für Organ und Patient bei verbessertem Nebenwirkungsspektrum sicher durchführbar ist.

### Schlüsselwörter:

MMF, Bluthochdruck, Calcineurininhibitoren, Nebenwirkungen, Hypertonie bei Nierentransplantierten

Medizinische Klinik III, Klinikum Bremen Mitte

## ***Mycophenolatmofetil - A Solution for Calcineurininhibitor-induced Hypertension in Kidney Transplanted Patients?***

*For more than a decade, calcineurininhibitors (CNI) have been a mainstay of immunosuppression in kidney transplantation. Improved survival rates of organ and patients in the first year after transplantation led to a new era in transplantation medicine. The long term outcome however, could not be significantly improved. For this, CNI-induced hypertension can be seen as one of the main reasons. Its incidence has increased to 67- 86% compared to 45-55% in the pre- CNI- era. The pathomechanism underlying CNI-induced hypertension must be seen as multifactorial and the precise mechanism still remains to be elucidated. In fact, characteristic vascular changes lead to systemic and renal vasoconstriction, which results in decreased renal blood flow and is therefore the basis for the nephrotoxicity observed with these agents. Due to this knowledge, the importance of newer immunosuppressants with less negative effects on the transplanted organ as well as the whole organism increases steadily. Mycophenolate mofetil can be seen as one of those. On this background, we initiated an open, randomized, prospective, two-arm multicenter study, in which an immunosuppressive regime with calcineurininhibitoren (CsA, Tac) is compared with a medication based on Mycophenolate mofetil. Patients included had to be at least transplanted for one year, with stabile renal function and a serum creatinin not over 2,5 mg/dl. The so far received drugs had to be CsA respectively Tac ( $\pm$  MMF,  $\pm$  corticosteroids). Duration of the study was one year. Particularly we observed the blood pressure of the included patients. At nine time points we carried out single measurements and at three time points we did a 24-hour –monitoring of the blood pressure. 14 patients have finished their first study year so far. Two of them were randomized into the control-group, which received calcineurininhibitoren  $\pm$  corticosteroids. The other 12 patients received as study medication Mycophenolate mofetil  $\pm$  corticosteroids. The results show a distinct improvement of renal function in the MMF-group, pointed out as a decreased serumcreatinin. Furthermore, 9 of the 12 MMF-treated kidney-transplanted patients underwent advancement in their bloodpressure-profil, which could be fixed as a lowered medial arterial pressure in the 24-hour-measurement, a reduce in blood pressure-lowering drugs or a correction of the circadian rhythmic or a combine of these three factors. The encouraging first results of our study will be presented in this article.*

### **Key words:**

*MMF, hypertension, cyclosporine-induced hypertension, kidney transplantation*

Eines der wichtigsten ungelösten Probleme der Transplantationsmedizin stellt noch immer das Langzeitüberleben von Transplantat und Patient dar. Zwar haben sich nach Einführung der Calcineurininhibitoren (CNI) als Basisimmunsuppressiva die 1-Jahres-Überlebensraten der funktionierenden Organe auf exzellente über 90% gesteigert, im weiteren Verlauf gehen aber noch immer 5-7% der Nierentransplantate pro Jahr verloren. Und noch immer sind die kardiovaskulären Erkrankungen Todesursache Nummer 1 bei nierentransplantierten Patienten mit funktionierendem Ersatzorgan.

Als Gründe hierfür sind immunologische und nichtimmunologische Komponenten bekannt, wobei sich in den letzten Jahren das wissenschaftliche Augenmerk zunehmend auf die durch den breitflächigen Einsatz der Calcineurininhibitoren bedingten und in ihrem Nebenwirkungsspektrum begründeten Aspekte gerichtet hat. In den Mittelpunkt ist der Calcineurininhibitoren-induzierte Bluthochdruck getreten, zumal dieser nicht nur Auswirkungen auf das Transplantatüberleben zeigt, sondern auch als eigenständiger Risikofaktor für das Patientenüberleben gilt. Der präzise Entstehungsmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, es werden aber sowohl systemische als auch in der Niere vorhandene spezifische vasculäre Veränderungen beobachtet, die zur Vasokonstriktion führen und durch Minderung des renalen Blutflusses als Basis für die Nephrotoxizität der Medikamente gelten können.

Die Prävalenz des Bluthochdruckes nach Nierentransplantation liegt erschreckend hoch: Entwickelten in der Vor-Cyclosporin-Ära noch 45-55% der Patienten einen Hochdruck, so liegen die Angaben nach Einführung der CNIs derzeit bei 67-90% (je nach Definition des Bluthochdruckes: WHO: über 140/90; National Kidney Foundation: über 125/75) (Zeier et al.1998).

Die Mechanismen, die zur Entstehung eines dauerhaften Blutdruckanstiegs post transplantationem führen, sind sicherlich vielfältig, eine eigene Rolle der Calcineurininhibitoren konnte aber von verschiedenen wissenschaftlichen Gruppen eindeutig gezeigt werden. So konnte Morales 2002 bei einem Vergleich verschiedener immunsuppressiver Schemata einen deutlichen Nachteil der mit Corticosteroiden, Cyclosporin A (CyA) oder Tacrolimus (Tac) behan-

delten Patienten bezüglich des Blutdruckprofils offenbaren. Mycophenolatmofetil (MMF) und Sirolimus hingegen zeigten keinen hypertensiven Effekt. Besonders eindrücklich ist eine Studie von Klein et al., bei der 8 gesunden Probanden CyA über 2 Wochen verabreicht wurde. Diese entwickelten während der Einnahmephase eine deutliche Steigerung des mittleren arteriellen Druckes ( $93 \pm 8$  mmHg auf  $108 \pm 10$  mmHg), sowie eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate ( $98 \pm 9$  auf  $85 \pm 10$  ml/min/1,732) (Klein et al. 2002). Zusätzlich konnte Schomig bei 90% der 683 von ihm beobachteten Patienten, die ein Jahr nach Transplantation waren und mit CyA behandelt wurden, eine Aufhebung der nächtlichen Blutdrucksenkung feststellen (Schomig et al. 2000).

Die Auswirkungen eines so entstandenen Bluthochdruckes sind nicht zu unterschätzen. Zum einen potenziert er die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität der Patienten. Zum anderen erhöht er die Gefahr des Transplantatverlustes und ist ein limitierender Faktor dafür, wie lange das neue Organ dem Patienten erhalten bleiben wird. Verschiedene Studien haben den Bluthochdruck als wesentliche Größe für die Entstehung eines chronischen Transplantatversagens identifiziert. Bei Frei et al. war der Hochdruck vor und ein Jahr nach Transplantation hierfür der zweitstärkste Prädiktor. Der Blutdruck schien einen stärkeren Einfluss auf den Langzeitverlauf zu haben als das HLA-Matching (Frei et al. 1995). Opelz verglich eine Gruppe Nierentransplantierte, die systolische Blutdruckwerte unter 140 mmHg hatte, mit einer Gruppe, die zwischen 140-160 mmHg lag, und konnte so bei 29 000 Patienten eine Erhöhung des Risikos des Transplantatverlustes um 16% bei der erstgenannten zeigen. Bei Werten über 180 mmHg lag das Risiko sogar um 106% höher (Opelz et al. 1998). Mange et al. (2000) wiesen bei 277 Probanden eine Steigerung des relativen Risikos für ein Transplantatversagen je 10 mmHg Erhöhung systolisch um den Faktor 1,15, diastolisch um den Stellenwert 1,27 nach.

Vor diesem Hintergrund wurde die im Weiteren vorgestellte multizentrische, offene, prospektive, randomisierte, zweiarmlige Therapieoptimierungsstudie initiiert, bei der eine Immunsuppression mit Calcineurininhibitoren mit

einer auf Mycophenolatmofetil basierenden Immunsuppression bei nieren-transplantierten Patienten mit stabiler Transplantatfunktion verglichen wurde. Die zusätzliche Gabe von Corticosteroiden war in beiden Armen zulässig, die Dosis war während des Studienzeitraumes möglichst konstant zu halten. Patienten, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, wurden im Verhältnis 2:1 in den Studienarm A (MMF) und den Studienarm B (Kontrollarm, CNI) randomisiert. Die Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. Innerhalb dieses Jahres waren 10 Visiten-terminen vorgesehen. Eine Nachverfolgung der Patienten für weitere 2 Jahre wird angestrebt. Die vorbestehende Immunsuppression bestand aus Cyclosporin A beziehungsweise Tacrolimus in einer Kombination +/- Mycophenolatmofetil und +/- Corticosteroiden. Alle Transplantationen lagen mindestens ein Jahr zurück, das Serumkreatinin musste stabil unter 2,5 mg/dl liegen. Die schriftliche Patienteneinwilligung lag bei Studienbeginn vor. Das Alter der Probanden musste zwischen 18 und 75 Jahren betragen. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen mehr als 2 Nierentransplantationen vorausgegangen waren, bei denen eine Mehrorgan-Transplantation durchgeführt wurde, die mehr als 2 Abstoßungen oder vaskuläre Rejektionen in ihrer Vorgeschichte erlitten hatten oder einen Hämoglobinwert unter 7 g/dl aufwiesen. Weitere Ausschlusskriterien waren Leukozytopenie unter 3000 G/l, Thrombozytopenie unter 80 000 G/l, ein florides gastrointestinales Ulcus, aktive Hepatitis oder Pankreatitis, Patienten mit Malignomen oder floriden Infektionen. Des Weiteren durfte keine Schwangerschaft oder Stillzeit vorliegen und es musste gesichert sein, dass die Probanden keine anderen als die oben genannten Immunsuppressiva einnahmen und an keiner anderen Studie beteiligt waren.

Dokumentiert wurde ein breites Spektrum an Parametern aus Blut und Urin, RI-Messungen und Medikamentengabe. Insbesondere wurde an Tag 0, im Monat 6 sowie im Monat 12 jeweils eine ambulante 24-Stunden-Blutdruckdauermessung durchgeführt.

Derzeit sind 58 Patienten aus 5 teilnehmenden Zentren in die Studie randomisiert, die Rekrutierung dauert gegenwärtig noch an. Aktuell sollen Teil-

ergebnisse der ersten 14 Patienten, die ihr erstes Studienjahr am Bremer Zentrum vollendet haben, vorgestellt werden. Besonders herausgegriffen werden dabei die zum Bluthochdruck gewonnenen Daten.

In den Mycophenolatmofetil-Arm wurden 12 Patienten randomisiert, von denen 11 bereits MMF bekamen, 10 Probanden erhielten zusätzlich Urbason. Zwei Patienten wurden in den Calcineurininhibitoren-Arm eingeschlossen und blieben auf ihrer vorbestehenden Immunsuppression mit Cyclosporin A. Bei 10 der unter MMF geführten Patienten war eine deutliche Kohärenz ablesbar, 2 Patienten ließen sich nicht in den Gruppenverlauf eingliedern und sollen an anderer Stelle als Einzelfallbeschreibungen vorgestellt werden.

## Serumkreatinin

### MMF-Arm

Eine stabile Transplantatfunktion konnte bei allen auf MMF umgestellten Patienten erhalten und der Serumkreatininwert bei sieben Patienten gesenkt werden. Der Mittelwert des Serumkreatinin fiel dabei im Ablauf der 12 Monate von 1,67 (+/- 1,8) mg/dl auf 1,51 (+/- 1,3) mg/dl.

### CyA-Arm

Beide Patienten des Cyclosporinarmes blieben mit ihren Schwankungen in ihrem normalen range, so dass sich kein deutlicher Trend abzeichnete. Da beide auf ihrem langfristig etablierten immunsuppressiven Regime weiterliefen, war dieses bei einem relativ kurzen Beobachtungszeitraum abzusehen. Hier bleibt abzuwarten, ob die Zweijahresergebnisse aussagekräftiger sein werden in Bezug auf einen schleichenden Cyclosporinschaden und gegebenenfalls eine darauf resultierende Verschlechterung der Nierenfunktion.

## Kardiovaskuläre Parameter

Es hat sich als sinnvoll erwiesen, bei der Betrachtung der Blutdruckwerte einen Surrogatparameter aus MAD, Schlaf-Wach-Rhythmik und Tagesdosis der gegebenen Blutdruckmedikamente zu Hilfe zu nehmen. Der Grund hierfür liegt in der Dynamik des Bluthochdruckes und den Veränderungen, die dieser

unter der modifizierten Therapie er-  
fizierung z.B. der einzunehmenden Me-

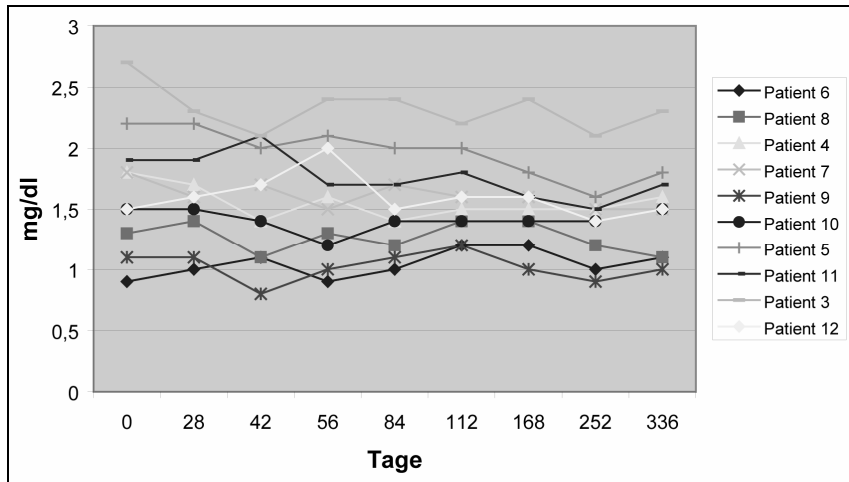


Abb. 1: Patienten 3-12: Verlauf des Serumcreatinins in mg/dl über das Studienjahr als Einzelverlaufsmessungen.

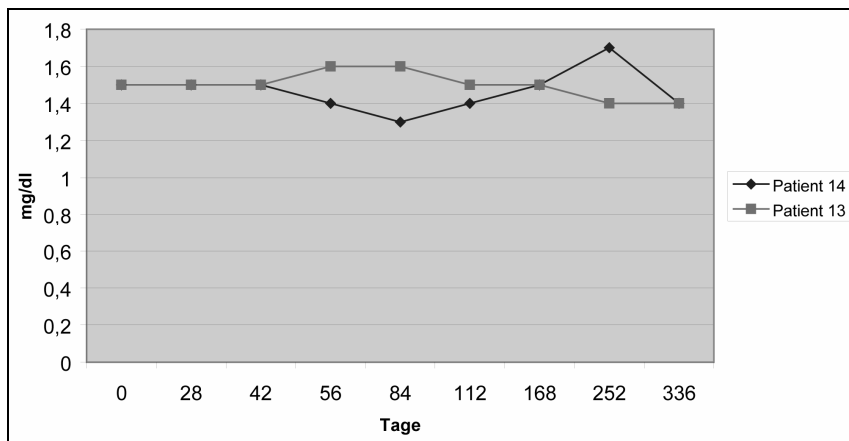


Abb. 2: Patienten 13-14: Verlauf des Serumcreatinins in mg/dl über das Studienjahr als Einzelverlaufsmessungen

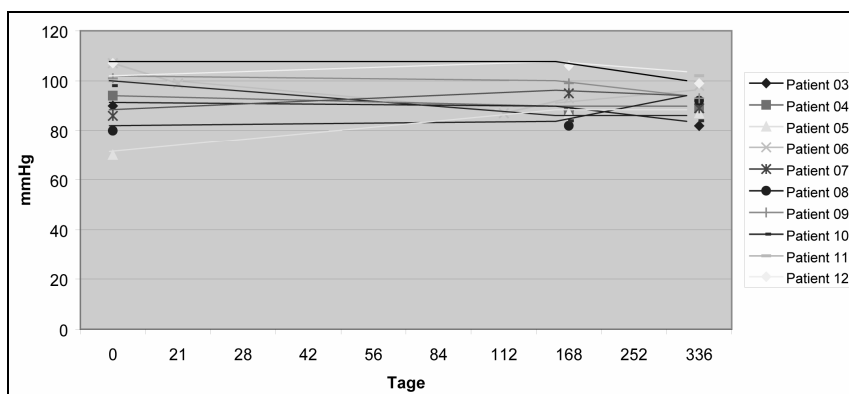


Abb. 3: Patienten 3-12: Verlauf des mittleren arteriellen Druckes (MAD) über das Studienjahr als Einzelverlaufsmessung.

fährt. Denn natürlich können Patienten keinem starren Regime ausgesetzt werden, bei dem zugunsten klarer wissenschaftlicher Ergebnisse auf eine Modi-

dikamente verzichtet wird. An erster Stelle muss in jedem Falle der Benefit des Betroffenen stehen und jegliche vorteilhafte (und erst Recht negative)

Entwicklung sollte sich zügig in der jeweiligen Behandlung niederschlagen. Dies macht allerdings die Beurteilung eines Einzelparameters, insbesondere bei einer so komplexen Thematik wie dem Bluthochdruck, problematisch. Betrachtet man hingegen den oben ausgeführten Surrogatparameter und bezieht somit die Dynamik des Geschehens in die Verlaufsbetrachtung mit ein, kann man sowohl dem klinischen Geschehen als auch der wissenschaftlichen Untersuchung gerecht werden.

#### MMF-Arm

#### MAD

Zwei Patienten befanden sich mit ihrem Ausgangswert über dem oberen MAD-Grenzwert von 103. Bei beiden konnte eine Senkung des MAD in den Normbereich während des Studienjahres erzielt werden. Alle anderen Probanden waren zu Studienbeginn unterhalb dieses Wertes und blieben es, trotz unten beschriebener Schwankungen, auch im weiteren Studienverlauf. Insgesamt konnte bei 6 der 10 Nierentransplantierten dieser Gruppe eine Senkung des Blutdruckes (festzumachen am MAD) erreicht werden. Bei 4 Patienten kam es zu einer dezenten Erhöhung des mittleren arteriellen Druckes, sie blieben damit aber weiterhin im Normbereich.

#### Schlaf-Wach-Rhythmik

Bei einem Studienteilnehmer verbesserte sich die vordem unzulängliche Schlaf-Wach-Senkung deutlich, trotz insgesamt dezent erhöhten Blutdruckprofils. Ein Patient erfuhr bei gesteigertem Blutdruck eine weitere Verschlechterung der auch zuvor unzureichenden Schlaf-Wach-Rhythmik. Bei allen anderen Probanden dieser Gruppe blieb die Schlaf-Wach-Senkung auf dem Ausgangsniveau, unabhängig davon, in welche Richtung sich der MAD entwickelte.

#### Blutdrucksenkende Medikamente

Bei 6 Patienten konnten die blutdrucksenkenden Mittel in ihrer Gesamtdosis gesenkt werden. Ein Proband erfuhr bei leicht steigenden Blutdruckwerten eine Reduktion von seiner Dual- auf eine Monotherapie, bei der die Substanzgruppe (Calciumantagonist und Diuretikum zu ACE-Hemmer) gewechselt wurde. Hierunter blieb der MAD stabil. Drei Transplantierte blieben bei ihrer zu

Tab. 1: Patienten 3-12. Verlauf der Schlaf-Wach-Rhythmik

Verschlechterung ↑	Unverändert ↔	Verbesserung ↓
1	8	1

Tab. 2: Patienten 3-12. Verlauf der blutdrucksenkenden Medikation

Erhöhung ↑	Unverändert ↔	Verminderung ↓	Wechsel
0	3	6	1 Calciumantagonist + Diuretikum zu ACE-Hemmer

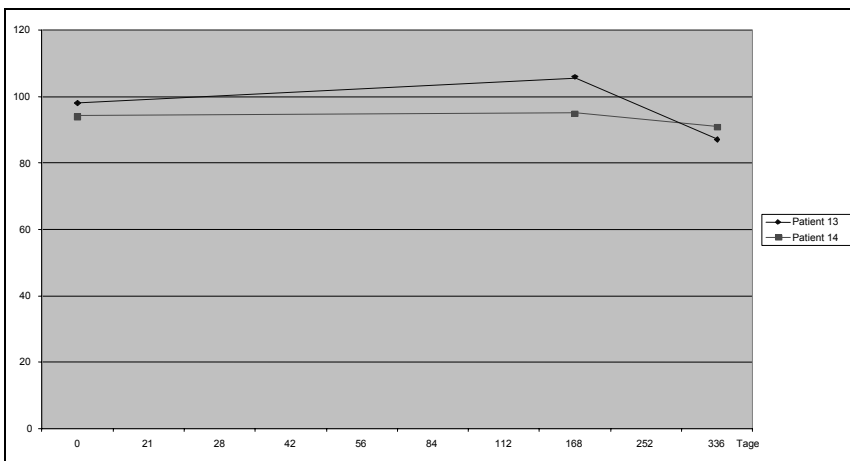


Abb. 4: Patienten 13-14: Verlauf des mittleren arteriellen Druckes, MAD, über das Studienjahr als Einzelverlaufsmessung.

Studienbeginn eingenommenen Medikation. Kein Patient erhielt eine Steigerung seiner Tagesdosis der Hochdruckmedikamente.

**Gesamtergebnis der Blutdruckprofile MMF-Arm**

Setzt man alle Faktoren in Relation zueinander, so lässt sich ablesen, dass 9 von 10 der auf Mycophenolatmofetil umgestellten Teilnehmer einen Benefit für ihre Blutdruckparameter in dem Studienjahr erfahren haben, sei es durch Senkung des mittleren arteriellen Blutdruckes, Reduktion der blutdrucksenkenden Mittel, Verbesserung der Tag-

Nacht-Senkung oder eine Kombination dieser Faktoren.

Nur ein Patient erlebte bei unveränderter Medikation eine leichte Steigerung des MADs in den oberen Normbereich und die oben beschriebene Verschlechterung der schon vorbestehenden unbefriedigenden Schlaf-Wach-Rhythmik.

**CNI-Arm**

Bei Patient 13 musste im Monat 6 wegen des zwischenzeitlich angestiegenen Blutdruckes eine Umstellung von einer Dreifach- auf eine Vierfachtherapie

blutdrucksenkender Medikamente erfolgen. Hieraus resultierte eine Senkung des MAD zurück in den Normbereich, die Schlaf-Wach-Rhythmik des Teilnehmers war und blieb hingegen über den Zeitraum des gesamten Studienjahres aufgehoben.

Patient 14 erfuhr aufgrund steigender MAD-Werte einen Wechsel seiner Blutdrucksenker von 40 mg Nitrendipin auf 7,5 mg Isradipin täglich im Monat 9. Hieraus resultierte eine Verbesserung der am Tage gemessenen systolischen und diastolischen Werte, das nächtliche Niveau blieb jedoch weitestgehend unverändert, so dass insgesamt die Schlaf-Wach-Absenkung unter der neuen Medikation nicht mehr erhalten war.

**Zusammenfassung**

Als Resultat bleibt bestehen, dass ein positiver Effekt durch die Umstellung der Immunsuppression von Calcineurininhibitoren auf das offensichtlich nicht blutdrucksteigernd wirkende Mycophenolatmofetil hinsichtlich der Blutdruckprofile der Patienten klar erkennbar ist. Eine Verbesserung der kardiovaskulären Problematik nach Nierentransplantation und eine damit einhergehende Verlängerung des Überlebens von Transplantat und Patient bleibt zu erwarten.

Die Studie konnte zudem zeigen, dass eine Umstellung auf eine Calcineurininhibitoren-freie Immunsuppression ab einem Jahr nach Transplantation mit ausreichender Sicherheit möglich ist. In der Zeit, die die Studie bisher läuft, kam es nicht zu vermehrten Abstoßungsreaktionen, und es ist bisher kein Organ verloren gegangen, womit die zu erwartenden 5-7% der „Normalpopulation“ der Nierentransplantierten deutlich unterschritten werden konnte. Es stellt sich die Frage, warum derzeit nicht viel mehr unserer Patienten weggebracht werden von den mit weitläufigen und ernst zu nehmenden Nebenwirkungen behafteten Calcineurininhibitoren und im Sinne des Langzeitüberlebens von Transplantat und Transplantierten auf weniger toxische Substanzen ausgewichen wird. Und dies nicht erst bei schon bestehender, vielleicht irreversibler calcineurininhibitorenbedingter Schädigung der Niere und des Organismus, sondern möglichst frühzeitig. Mycophenolatmofetil hat sich in dieser

Studie nach Einführung eines umsichtigen Umstellungsschemas hierfür als hilfreiches Instrument erwiesen.

## Literatur

- Allison AC, Eugui EM (1996) Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplantation* 10: 77-84
- Anjum S, Andany MA, McClean JC, Danielson B, Kasike BL (2002) Defining the risk of elective cyclosporin withdrawal in stable kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2: 179-185
- Benigni et al. (1999) Nature and mediators of renal lesion in kidney transplant patients given cyclosporin for more than one year. *Kidney Int* 55: 674-685
- Bennett WM, DeMattos A, Andoh T, Barry JM (1996) Chronic cyclosporin nephropathy: The Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 50: 1089-1100
- Bertani T, Ferrazzi P, Schieppati A (1991) Nature and extent of glomerular injury induced by Cyclosporine in heart transplant recipients. *Kidney Int* 40: 243
- Claesson K, Mayer AD et al. (1998) Lipoprotein patterns in renal transplant patients: a comparison between FK 506 and cyclosporin A patients. *Transplant Proc* 30 (4): 1292-4
- Cosio FG, Pelletier RP, Sedmak DD, Pesavento TE, Henry ML, Ferguson RM (1999) Renal allograft survival following acute rejection correlates with blood pressure levels and histopathology. *Kidney Int* 56: 1912-1919
- Danovitch GM (2000) Immunosuppressant-induced metabolic toxicities. *Transplantation Reviews* 14: 65-81
- DeMattos A, Olyaei AJ, Bennett WM (2000) Nephrotoxizität von Immunsuppressiva: Langzeitfolgen und Herausforderungen für die Zukunft. *American Journal of Kidney Diseases* 35 (2): 333-346
- Fellström B (2001) Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease. *Biodrugs* 15 (4): 261-278
- Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V, Weinberg AD, Drusin R, Cohen D (1997) Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation. *Transplantation* 63: 664-668
- Haas M, Mayer G (1997) Cyclosporin A-associated hypertension-pathomechanisms and clinical consequences. *Nephrol Dial Transplant* 12: 396-398
- Hilbrands LB, Hoitsma AJ, Koene RAP et al. (1995) The effects of cyclosporin and prednisone on serum lipid and (apo)lipoprotein levels in renal transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 12: 2073-2081
- Houde I, Iserning P, Boucher D, Noel R, Lachanche JG (2000) Mycophenolat mofetil, an alternative to cyclosporin A for long-term immunosuppression in kidney transplantation? *Transplantation* 70: 1251-1253
- Jensik SC (1998) Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: three year survival results of the US multicenter, randomized comparative trial. FK 506 kidney Transplant Study Group. *Transplant Proc* 30: 1216-1218
- Kasike BL (2000) Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 20: 176-187
- Keunecke C, Rothenpieler U, Zanker B, Schneeberger H, Illner W-D, Theodorakis J, Stangl M, Land W (2000) Mycophenolat mofetil monotherapy: an example of a safe nephrotoxicity/atherogenicity-free immunosuppressive maintenance regimen in a selected group of kidney-transplanted patients. *Transplantation Proc* 32: 6-8
- Klein I, Abrahams A, van Ede T, Hene RJ, Koomans HA, Ligtenberg G (2002) Different effects of tacrolimus and cyclosporin on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation* 73: 732-736
- Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans H (2001) Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: Cyclosporin A versus Tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 12: 368-373
- Mange KC, Cizmann B, Joffe M, Feldman HI (2000) Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 283: 633-638
- Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL (1996) Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 49: 518-524
- Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B (1988) Morphologic diagnosis of cyclosporine nephrotoxicity. *Seminars in Diagnostic Pathology* 5: 104-121
- Morales JM (2002) Influence of the new immunosuppressive combinations on arterial hypertension after renal transplantation. *Kidney Int Suppl* 82: 81-7
- Ojo AO, Meier-Kriesche H-U, Hanson JA, Leichtmann AB, Cibrik D, Magee JC, Wolfe RA, Agodoa LY, Kaplan B (2000) Mycophenolat mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 69: 2405-2409
- Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA et al. (2000) Long-term survival in renal transplant recipients with graft funktion. *Kidney Int* 57: 307-13
- Platz K-P, Müller AR, Blumhardt G, Bachmann S, Bechstein W-O, Kahl A, Neuhaus P (1994) Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 58: 170-178
- Restrepo-Schäfer K, Schwerk WB, Müller TF, Prinz H, Görg C, Arnold R (1999) Intrarenale Dopplerflussanalysen bei nierentransplantierten Patienten mit stabiler Transplantatfunktion. *Ultraschall in Med* 20: 87-92
- Schoming M, Schwenger V, Ritz E (2000) Circadian rhythm of blood pressure in renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2: 490-494
- Shipkova M, Armstrong VW, Kuypers D, Perner F, Fabrizi V, Holzer H, Wieland E, Oellerich M (2001) Determination of the acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in human plasma by HPLC and Emit. *Ther Drug Monit* 23: 717-721
- Shipkova M, Schütz E, Armstrong VW, Niedmann PD, Oellerich M, Wieland E (2000) Determination of the acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in human plasma by HPLC and Emit. *Clinical Chemistry* 46 (3): 365-372
- Sollinger B (1995) The U.S. Renal Transplant Mycophenolat Mofetil Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolat mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Transplantation* 60: 225-232
- Tanabe S, Ueda M, Han SY et al. (1998) Presence of oxidized LDL in transplant arteriosclerotic lesions obtained from renal transplant recipients. *Transplant Proc* 30: 116-118
- Weir MR, Anderson L, Fink JC, Gabregiorghish K, Schweitzer EJ, Hoehn-Sarc E, Klassen DK, Cangro CB, Johnson LB, Kuo PC, Lim JY, Bartlett ST (1997) A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 64: 1706-1710
- Zanker B, Rothenpieler U, Kubitz A, Schneeberger H, Hillebrand G, Land W (1999) Nonnephrotoxic, nonatherogenic maintenance therapy in kidney-transplanted patients using MMF-monotherapy: a pilot study. *Transplantation Proc* 31: 1142-1143
- Zanker B, Schneeberger H, Rothenpieler U et al. (1998) Mycophenolate mofetil-based, cyclosporine-free induction and maintenance immunosuppression. First 3 months analysis of efficacy and safety in two cohorts of renal allograft recipients. *Transplantation* 66: 44-49
- Zeier M, Mandelbaum A, Ritz E (1998) Hypertension in the transplanted patient. *Nephron* 80: 257-68

Viola Eilts  
Medizinische Klinik III  
Klinikum Bremen Mitte gGmbH  
St.-Jürgen-Straße  
28205 Bremen  
E-mail: viola.eilts@web.de

## Thomas Grote Werkstattgespräch (19. + 20. Mai 2006) in Bremen Moderne Immunsuppression und deren Komplikationen

Verehrte Kolleginnen, liebe Kollegen,

hiermit laden die Zeitschrift für TRANSPLANTATIONSME-DIZIN und die **Medizinische Klinik III** im Klinikum Bremen Mitte Sie herzlich zum **Thomas Grote Werkstattgespräch 2006** nach Bremen ein. Wenn Sie zu dem großen Rahmenthema einen interessanten Beitrag leisten wollen, sind Sie herzlich gebeten, uns bis zum **30. 3. 2006** Ihren kurzen, formlosen **Abstract** zuzusenden.

Richten Sie diese Bewerbung bitte an meine Anschrift.

Alle Kollegen, die zum Vortrag gebeten werden, haben 10 Minuten Redezeit mit anschließender intensiver Diskussion im Kreise der maximal 30 Teilnehmer.

Alle Referate können anschließend in der TRANSPLANTATIONSME-DIZIN publiziert werden.

Für alle aktiven Referenten gilt traditionell, dass wir für Unterkunft und Verpflegung aufkommen, Sie selbst aber für Ihre Anreise sorgen müssen.

Ich freue mich auf eine Nachricht von Ihnen!!

Mit besten persönlichen Grüßen  
bin ich Ihr

Prof. Dr. Arno-E.Lison

Klinik für Innere Medizin III, Klinikum Bremen-Mitte gGmbH  
St.-Jürgen-Straße, 28205 Bremen  
Tel. ++ 49 (0) 421-4973647, Fax ++ 49 (0) 421-4973310  
E-mail: arno.lison@klinikum-bremen-mitte.de

