

St. Heidenreich

Kardiovaskuläre Risikofaktoren nach Nierentransplantation: Stellenwert der Immunsuppression und Möglichkeiten der Beeinflussung

Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von Nierentransplantierten ist ein zentrales Problem gerade im Langzeitverlauf geworden. Eine umfassende Bestandsaufnahme und frühe Behandlung oder Beeinflussung ist immer dringend notwendig. Die wichtigsten Risikofaktoren sind Hypertonie, eine vorbestehende KHK, eine eingeschränkte Transplantatfunktion, Diabetes, Hyperlipidämie und Rauchen. Die immunsuppressive Therapie modifiziert die meisten Risikokonstellationen negativ oder positiv und ist damit ein entscheidendes Instrument, die Langzeitprognose zu verbessern. Danach sollte die Immunsuppression in der Balance von Abstoßungsprophylaxe, Transplantatfunktion und kardiovaskulärer Situation des Empfängers im Langzeitverlauf modifiziert und nicht unverändert belassen werden. Bislang weniger beachtete Risikofaktoren wie z.B. die Anämie oder Proteinurie sind durch aktuelle Studien ins Interesse gerückt und durch Medikamente gut beeinflussbar.

Schlüsselwörter:

Nierentransplantation, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Hypertonie, Immunsuppression, Transplantatdysfunktion, Abstoßung, Anämie

Cardiovascular Risk Factors after Renal Transplantation: Importance of Immunosuppressive Therapy

Cardiovascular morbidity and mortality of renal transplant patients highly determine the long-term prognosis. Post-transplant detection and early treatment of cardiovascular disease is mandatory. The most relevant risk factors are hypertension, pre-transplant vascular disease, graft dysfunction, diabetes, hyperlipidemia and smoking. Furthermore, the immunosuppressive therapy is most relevant because it majorly affects risk factors. It should be targeted to rejection avoidance, graft function and cardiovascular disease, which all might change over the years. Recent studies have established newer risk factors such as anemia or proteinuria, which can be properly treated by well-known drugs.

Interneph, Institut für angewandte Nephrologie e.V., Aachen

Heidenreich St (2005) Kardiovaskuläre Risikofaktoren nach Nierentransplantation: Stellenwert der Immunsuppression und Möglichkeiten der Beeinflussung. Tx Med 17: 4-10

Key words:

renal transplant, cardiovascular risk factor, hypertension, immunosuppression, chronic rejection, anemia

Seit etwa 2 Jahrzehnten sind die frühen und kurzfristigen Erfolgsraten nach einer Nierentransplantation für das Patienten- und Organüberleben immer weiter verbessert worden und man erwartet hier kaum mehr signifikante Fortschritte (1). Neben dem Organmangel sowie dem deutlich ansteigenden Alter der Organspender, aber auch der Wartelistenpatienten sind die Probleme der chronischen Transplantatabstoßung und hohen kardiovaskulären Mortalität der Transplantatempfänger nun in den Vordergrund gerückt. Jenseits des ersten Jahres nach Transplantation sind die beiden letztgenannten Probleme die mit Abstand häufigsten Ursachen für einen Transplantatverlust geworden. Bei der Analyse der 10-Jahres-Prävalenzen macht das chronische Transplantatversagen etwa 40-50% aus, der Organverlust durch Versterben wegen kardiovaskulärer Komplikationen bei funktionierendem Transplantat über 30% (2,3). Erstaunlich ist, dass zahlreiche Risikofaktoren für das chronische Transplantatversagen gleichzeitig ganz bekannte, seit langem etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren sind. Hierzu gehören die Hypertonie, die Hyperlipidämie, der Post-Transplantations-Diabetes mellitus (PTDM) sowie wahrscheinlich die Anämie und Proteinurie. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Ursachen für kardiovaskuläre Probleme nach Nierentransplantation zusammengefasst. Auf weitere nicht beeinflussbare Risikofaktoren der chronischen Transplantatdysfunktion wie z.B. Hirntod, HLA Mismatche oder Spenderalter wird hier nicht näher eingegangen.

Mit der Entwicklung und Zulassung von neuen **Immunsuppressiva** ist die Auswahl der nach Transplantation zur Verfügung stehenden Medikamente groß geworden, die Kombinationsmöglichkeiten erscheinen komplex. Mittels immunsuppressiver Pharmakotherapie können kardiovaskuläre Probleme oft entscheidend modifiziert werden (siehe Tabelle 2). Die Hauptvertreter der einzelnen Immunsuppressiva-Klassen sollen in Bezug auf Wirkungen und besonders Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System zunächst kurz vorgestellt werden. Später sollen kardiovaskuläre Problemkonstellationen nach Nierentransplantation mit den Möglichkeiten der Beeinflussung beschrieben werden (4,5).

Die so genannten Calcineurin-Inhibitoren (CNI) mit dem Hauptvertreter **Cyc-**

Tab. 1: Etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Nierentransplantierten*

- Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung
- Bluthochdruck
- Eingeschränkte Transplantatfunktion
- Hyperlipidämie
- Diabetes mellitus
- Rauchen
- immunsuppressive Therapie
- Anämie
- Proteinurie
- „Mikroinflammation“/ CRP ↑

*siehe auch „European Best Practice Guidelines 2002“ (4)

Tab. 2: Kardiovaskuläres Risikoprofil der gängigen Immunsuppressiva-Klassen

	Hypertonie	Hyperlipidämie	Diabetes	Anämie
Cyclosporin A	+++	++	+	-
Tacrolimus	++	-/+	++	-
Mycophenolat-Mofetil	-	-	-	-/+
Azathioprin	-	-	-	+
Sirolimus	-	+++	+	+
Steroide	++	++	+++	-

- bedeutet fehlende Beeinflussung

losporin A (CsA) bilden seit Ende der Siebziger Jahre das Rückgrat der Immunsuppression nach Organtransplantation. CsA, ein aus einem Pilz isoliertes sehr hydrophobes Polypeptid, supprimiert die über den T-Zellrezeptor vermittelte Lymphozytenaktivierung. Hierbei wird durch CsA die Calcium-abhängige Calcineurinaktivierung gehemmt, so dass spätere Dephosphorylierungsschritte (z.B. des NFAT) unterbunden werden. Trotz der hohen Effektivität bei der Verhinderung einer Transplantatabstoßung ist CsA nephrotoxisch durch akute vasopressorische Effekte am Vas afferens der Nierenkörperchen und besonders durch chronisch sklerosierende Veränderungen am Gefäßendothel und eine Tubulotoxizität. Die Wirkungen am Gefäßendothel und gestörte Regulationsvorgänge der Niere erklären den Blutdruckanstieg unter CsA, so dass 60-80% der so behandelten Nierentransplantatempfänger eine Hypertonie entwickeln (6,7). Ebenso entwickelt ein erheblicher Teil der mit CsA behandelten Patienten eine Hyperlipidämie, welche zunehmend mit Statinen behandelt wird.

Das ebenfalls zu den CNI zählende **Tacrolimus**, ein aus dem Bakterium *Streptomyces Tsukubaensis* isoliertes

und synthetisch produziertes Makrolid wird seit Mitte der 90er Jahre erfolgreich in der Transplantationsmedizin eingesetzt. Die Bindung an Immuno-phylline und Blockierung der T-Zellaktivierung funktionieren ähnlich wie beim CsA. Generell gilt Tacrolimus aber als stärker immunsuppressiv als CsA, ohne dass man eine höhere Nephrotoxizität erwarten müsste. Ein Teil der Nebenwirkungen wie z.B. Nephrotoxizität und Induktion bzw. Verschlechterung einer Hypertonie sind ähnlich wie beim CsA, andere differieren deutlich (8). So liegen die Blutfette, besonders das Cholesterin, bei mit Tacrolimus behandelten Patienten niedriger als unter CsA, allerdings verschlechtert sich die glykämische Kontrolle unter Tacrolimus (5). Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse zeigte für einen neu aufgetretenden Diabetes mellitus eine Inzidenz von 16.6% unter Tacrolimus gegenüber 9.8% beim CsA (9). Eine diabetogene Stoffwechsellage steht sicherlich auch im Zusammenhang mit der gleichzeitig eingesetzten Steroiddosis, so dass bei Steroid-freien Protokollen die oben beschriebenen Inzidenzen wahrscheinlich niedriger liegen. Ursachen für die diabetogenen Effekte von CNI sind eine verminderte In-

sulinsekretion, eine gesteigerte Insulinresistenz sowie Veränderungen im endogenen Steroidmetabolismus.

Seit wenigen Jahren steht als Alternative zu den CNI das **Sirolimus (Rapamycin)** als so genannter mTOR (mammalian Target of Rapamycin) Inhibitor nach Nierentransplantation für Erwachsene zur Verfügung. Hierbei wird nicht die T-Zell-Aktivierung über die Hemmung der Interleukin-2 (IL-2) Synthese blockiert, sondern die IL-2 und Wachstumsfaktor-abhängige Signaltransduktion am Rezeptor (10). Dadurch wird nicht nur die T-Lymphozyten-Proliferation gehemmt, sondern auch die Teilung von Endothelzellen, Fibroblasten und anderen Blutzellen. Als Nebenwirkungen im kardiovaskulären Bereich werden Hyperlipidämien und ein diabetogenes Potenzial beschrieben. Beim kombinierten Einsatz von CNI- und mTOR-Inhibitoren fiel eine gesteigerte Nephrotoxizität auf (11) neben anderen Problemen wie z.B. Wundheilungsstörungen in der Frühphase nach Transplantation, Infektionen sowie schwere Hyperlipidämien. Wundheilungsstörungen, vermehrte früh postoperativ beobachtete Lymphozelen sowie eine erhöhte Rate einer verzögert einsetzenden Transplantatfunktion aufgrund einer Hemmung der Tubulusepithelregeneration haben dazu geführt, dass Sirolimus erst nach den ersten Wochen einer erfolgreichen Transplantation eingesetzt wird.

Das **Mycophenolatmofetil (MMF)** wurde 1996 in die Transplantationsmedizin eingeführt. Es ist ein Ester der pharmakologisch wirksamen Mycophenolsäure (MPA), welche nach Hydrolyse freigesetzt wird. Die starke immunsuppressive Wirkung ist auf die reversible Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) zurückzuführen, einem Schlüsselenzym, welches von aktivierten T- und B-Lymphozyten für die Purinsynthese und damit Proliferation benötigt wird. MPA wird in der Leber durch Glukuronidasen metabolisiert, tritt in einen enterohepatischen Kreislauf ein, um vorwiegend renal, aber auch hepatisch ausgeschieden zu werden. MMF gilt als potentes Basisimmunsuppressivum, welches sich in zahlreichen Studien bei der Verhinderung akuter Abstoßungsreaktionen gegenüber dem Azathioprin als spezifisch wirksamer und somit überlegen erwiesen hat. Die myelosuppressive Komponente des MMF ist viel geringer

als die des Azathioprins. Der besondere Vorteil des MMF in der Transplantationsmedizin ist die relativ geringe Nebenwirkungsrate (v.a. gastrointestinale Unverträglichkeiten) besonders in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (Tabelle 2). Eine nephrotoxische Komponente fehlt komplett, negative Effekte auf den Blutdruck, den Fettstoffwechsel oder den PTDM sind nicht beschrieben. Unter MMF sind möglicherweise aufgrund dieser Effekte die Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation besonders gut, was sich in einem erhöhten Patienten- und Transplantatüberleben zeigt (12). Ein weiterer Vorteil des MMF ist die fast unbeschränkte Kombinationsmöglichkeit mit weiteren Basisimmunsuppressiva, besonders den CNI und Sirolimus.

Die **Glukokortikoide** werden nach wie vor häufig als Langzeitimmunsuppressivum unterhalb der Cushing Schwelle eingesetzt, bei akuten Abstoßungsreaktionen und in der unmittelbaren Post-Transplantationsphase in höheren Dosierungen. Gut bekannte und häufige Nebenwirkungen am Herz-Kreislaufsystem sind Hypertonie, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen sowie der Steroiddiabetes.

Risikofaktoren für das Herz-Kreislaufsystem bzw. die chronische Transplantat-abstoßung

Hypertonie

Die Hypertonie ist wahrscheinlich der wichtigste Risikofaktor für das chronische Transplantatversagen ohne immunologische Ursache nach einer Nierentransplantation, ebenso wie für das Auftreten von KHK, Myokardinfarkt und Apoplexie. In wichtigen Studien wurde gezeigt, dass die Höhe des Blutdrucks vor, aber besonders auch bereits früh nach Nierentransplantation eng mit der Lebenserwartung des Transplantats korreliert (13). Die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie nach Nierentransplantation liegt zwischen 50 und 85%, wobei die Genese multifaktoriell ist. Neben den Immunsuppressiva, besonders CNI und Steroiden, tragen die chronische Transplantatnephropathie mit vaskulären Mechanismen und Flüssigkeitsretention, Nierenarterienstenosen, de-novo oder rezurrenente Glomerulonephri-

tiden sowie die nativen Schrumpfnieren dazu bei (7). Obwohl kontrollierte Interventionsstudien zur Blutdrucksenkung und bezüglich Zielblutdruckwerten nach Nierentransplantation fehlen, können die Ergebnisse von nicht nierentransplantierten, nierenkranken Patienten wahrscheinlich übertragen werden. Empfohlene Zielblutdruckwerte sind 130/85 mmHg ohne Proteinurie, bzw. 125/75 mmHg mit Proteinurie. Diese Blutdruckwerte sind bei immunsuppressiven Kombinationen mit CNI und Glukokortikoiden selbst unter mehrfacher antihypertensiver Medikation oft kaum erreichbar, sodass Änderungen der Immunsuppressiva in die therapeutischen Überlegungen mit einbezogen werden sollten. ACE-Inhibitoren und Calcium-Antagonisten sind die am häufigsten eingesetzten Antihypertensiva nach Nierentransplantation, wobei ein gleichzeitiger Einsatz selbst in Kombination mit Diuretika häufig notwendig ist. ACE-Hemmer werden besonders bei proteinurischen Nierentransplantierten empfohlen (14), wobei vor ihrem Einsatz eine Nierenarterienstenose dopplersonographisch ausgeschlossen werden sollte.

Hyperlipidämien

Eine Hyperlipidämie wird häufig nach einer Nierentransplantation festgestellt. Eine Korrelation zwischen der Höhe der Cholesterinwerte mit der Progressionsneigung einer chronischen Allograftnephropathie ist gezeigt worden (15). Besonders wird das Lipidprofil durch die eingesetzten Immunsuppressiva beeinflusst, wobei besonders Rapamycin, CsA und Steroide zu einer Verschlechterung führen (Tabelle 2). Bei einer Modifikation der Risikofaktoren sollten neben genetischen Faktoren auch der Alkoholkonsum und metabolische Effekte von Antihypertensiva berücksichtigt werden. Eine jüngst abgeschlossene prospektive kontrollierte Therapiestudie zur medikamentösen Beeinflussung des Cholesterins an über 2000 nierentransplantierten Patienten konnte zeigen, dass die so genannten Statine (Fluvastatin) sicher eingesetzt werden können und die Cholesterinwerte in den erwünschten Bereich senken konnten (16). Zusätzlich konnten positive Effekte auf vaskuläre Ereignisse wie z.B. den Herztod erzielt werden, wengleich der primäre Endpunkt der

Studie (Kombination aus Herztod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Koronarintervention) verfehlt wurde. Auch war eine möglicherweise erwartete Verbesserung der Transplantatfunktion nicht erreicht worden. Zielwerte für die Lipide sind speziell für nierentransplantierte Patienten nicht untersucht worden, man versucht generell das Gesamtcholesterin unter 200 mg/dl bzw. das LDL-Cholesterin unter 130 mg/dl zu senken. Bei fortgeschrittener Transplantatinsuffizienz oder Übergang zur Dialysepflichtigkeit zählen Cholesterinwerte möglicherweise im Sinne einer „reversen Epidemiologie“ nicht mehr zu den bedeutendsten kardiovaskulären Risikofaktoren (17). Wegen möglichen zusätzlichen Interaktionen mit Immunsuppressiva werden Kombinationen von Statinen und Fibraten nicht empfohlen.

Diabetes mellitus

Der Prätransplantations-Diabetes ist vielen Studien zufolge ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor für Transplantatempfänger. Die Wahrscheinlichkeit einer KHK oder zerebrovaskulären Erkrankung ist für nierentransplantierte Diabetiker um etwa das 3-fache erhöht gegenüber Nicht-Diabetikern. Der PTDM ist mit ca. 10 % eine häufige Komplikation nach Nierentransplantation, die die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität einschränkt (18). Das kardiovaskuläre Risikopotential ist aber geringer als bei einer Diabetesentstehung in der (Prä-)Dialysezeit. In der Vor-CNI-Ära war der Diabetes beim Transplantierten deutlich häufiger wegen des viel höheren Glukokortikoid-Einsatzes unter Azathioprin. CsA und noch stärker Tacrolimus haben aber eigenständige diabetogene Nebenwirkungen wie oben beschrieben (5). Das Diabetesrisiko ist unter Tacrolimus etwa doppelt so hoch wie unter CsA, wobei aber manchen Studien zufolge ein verbessertes Langzeittransplantatüberleben unter Tacrolimus vermuten lässt, dass der PTDM eine untergeordnete Rolle hierfür spielt. Ob für die kardiovaskulären Folgeerkrankungen die Transplantatfunktion, die Hyperlipidämie oder der PTDM unterschiedlich gewichtig ist, ist in Studien bislang noch nicht eindeutig gezeigt worden. Die Definition des PTDM richtet sich nach den allgemein gültigen Diabetes-

kriterien, wonach wiederholte Blutzucker- und/oder HbA1c-Bestimmungen benötigt werden. Eine Insulintherapie ist für die Diagnosestellung nicht entscheidend. Zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen sollte sicherlich eine optimale Blutzuckereinstellung im Vordergrund stehen, oft zu erreichen durch eine entsprechende Reduktion der Steroiddosierungen sowie des Körpergewichtes bei gleichzeitig bestehender Adipositas.

Anämie

Obwohl das kardiovaskuläre Überleben sowohl bei der Normalbevölkerung als auch bei Dialysepatienten mit einer Anämie abnimmt, ist eine solche Korrelation bei Nierentransplantierten nur ansatzweise belegt. Jüngst konnte retrospektiv gezeigt werden, dass bei einer Hochrisikopopulation von 404 Typ-I-Diabetikern nach Nieren-(Pankreas)-Transplantation niedrige Hämatokritwerte mit früher kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität korrelierten (19). Verlässliche prospektive Daten fehlen noch. Im Rahmen der Europäischen TRESAM-Studie (4263 Patienten) wurde berichtet, dass nicht weniger als 1/3 der nierentransplantierten Patienten anämisch waren, 8,5% sogar stark anämisch (Hb \leq 11 g/dl für Männer, \leq 10 g/dl für Frauen). Nur ca. 5-10% der beobachteten Patienten wurde mit Erythropoietin behandelt (20). Risikofaktoren für eine Anämie waren eine eingeschränkte Nierenfunktion, ACE-Hemmer oder AT1 Blocker Einnahme, eine kürzlich durchgemachte Infektion und hohes Alter. Auch hatte die Einnahme von Azathioprin oder MMF Einfluss auf die Hämoglobin-Werte. Viele Daten lassen vermuten, dass die Pathogenese der Posttransplantations-Anämie in erster Linie mit einer gestörten Erythropoietin-Bildung erklärbar ist, dass aber auch Eisen- und Vitaminmangel, Blutungsursachen, Erythropoietin-unabhängige Knochenmarksstörungen und besonders Infekte dazu beitragen. Unter einer Eisen- oder Erythropoietinsubstitution sollten Zielhämoglobinwerte von 11-12 g/dl angestrebt werden. Gerade bei deutlich eingeschränkter Transplantatnierenfunktion, bei Diabetikern und Patienten mit zurückliegenden kardialen Komplikationen sollte der Ausgleich der Anämie rechtzeitig erfolgen.

Proteinurie

Generell ist bei allen Nierenerkrankungen eine Proteinurie ein ungünstiger (renal) Überlebensmarker. Eine persistierende Proteinurie ist bei etwa 30% aller Nierentransplantieren im Langzeitverlauf nachweisbar. Jüngst konnte an einer Spanischen Registerstudie an 3365 Patienten gezeigt werden, dass eine Proteinurie über 500 mg/Tag ein geeigneter Indikator für eine ungünstige Nierentransplantat-Überlebensprognose ist und zusätzlich ein unabhängiger Risikofaktor für die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität der Patienten darstellt (21). Viele andere Studien zeigten ähnliche Befunde.

In Bezug auf die gängigen Immunsuppressiva ist zu sagen, dass gerade CNI über Endothel- und Nephrotoxizität eine Proteinurie auslösen oder verstärken können. Direkte toxische Effekte am Tubulusepithel bei höheren CNI-Blutspiegeln führen besonders zu tubulären Proteinurien. Jüngeren Berichten zufolge kann aber auch das Sirolimus möglicherweise über sterische Interferenzen am Podozyten bei einem Teil von nierentransplantierten Patienten eine glomeruläre Proteinurie auslösen.

Nicht-traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren

Obwohl die von der Framingham Kohorte her bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie z.B. die Hypertonie, der Diabetes mellitus oder der Nikotinabusus auch für das Überleben von nierentransplantierten Patienten relevant sind, wurden in neueren Studien an Dialyse- und Nierentransplantationspatienten so genannte nicht-traditionelle Risikofaktoren immer mehr hervorgehoben. Hierbei stehen vor allem das CRP und das Homocystein im Vordergrund. Einer konsekutiven Studie an 344 Nierentransplantierten mit einer mittleren Beobachtungszeit über 72 Monate zufolge wurde der Stellenwert von CRP und von Homocystein als unabhängige Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung beschrieben (22). Dabei sind CRP-Werte im gering erhöhten Bereich (CRP 5-10 mg/l) von Bedeutung, die nicht etwa eine schwere Infektion anzeigen, sondern eher eine generalisierte Mikroinflammation widerspiegeln. Obwohl die zur Cholesterinsenkung eingesetzten Statine das

CRP senken können, hat die oben bereits erwähnte Multizenter-Studie zum Fluvastatin bei nierentransplantierten Patienten keinen beeindruckenden Überlebensvorteil der so therapierten Patienten aufzeigen können (16).

Immunsuppressive Differentialtherapie

Nachdem früher die Kurzzeitergebnisse nach Nierentransplantation im Hauptfokus der Transplantationsmediziner standen, ist heute eine besondere Aufmerksamkeit auf ein längerfristiges – auch kardiovaskuläres – Überleben der Patienten hinzugekommen.

Früher wurde daher oft eine Überimmunsuppression betrieben, die gerade im Zeitalter der CNI zahlreiche auch vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren massiv verschlechterte. Die deutlich größere Auswahl an Immunsuppressiva erlaubt es heute, auf eine langfristige Überimmunsuppression zu verzichten und phasengerecht eine auf den Patienten individuell abzielende Pharmakotherapie einzusetzen (Tabelle 2). Einfache Kochrezepte gibt es hierfür nicht. Generell sollte in der Frühphase der Transplantation eine Abstoßung oder Transplantatdysfunktion über eine ausreichende Mehrfachimmunsuppression vermieden werden, die bei problemloser Transplantatfunktion nach den ersten Monaten reduziert oder modifiziert werden sollte. Wegen seiner neutralen Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren gilt besonders das MMF als wichtiger Baustein in der Mehrfachimmunsuppression, um in späteren, stabilen Transplantationsphasen Steroide und CNI einzusparen.

Literatur

1. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stalbein D (2000) Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 342: 606
2. Kasiske BL (2000) Cardiovascular disease after renal transplantation. *Sem Nephrol* 20: 170
3. Morris PJ, Rachel J, Fuggle S, Belger MA, Briggs JD (1999) Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. *Lancet* 354: 1147
4. European best practice guidelines for renal transplantation (2002) Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Suppl 4): 24
5. Miller LW (2002) Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transpl 2*: 807
6. Mange KC, Kizman B, Joffe M, Feldman HI (2000) Arterial hypertension and renal allograft survival. *J Am Med Assoc* 283: 633
7. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A (1994) Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 4 (Suppl 1): S30
8. Lightenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA (2001) Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 12: 368
9. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P (2004) New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transpl 4*: 583
10. Saunders RN, Metcalfe MS, Nicholson ML (2001) Rapamycin in transplantation: a review of the evidence. *Kidney Int* 59: 3
11. Kahan BD (2000) Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. *Lancet* 356: 194
12. Ojo AO, Meier-Krische HU, Hanson JA et al. (2000) Mycophenolat mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 69: 2405
13. Opelz G, Wujciak T, Ritz E (1998) Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Collaborative Transplant Study. Kidney Int* 53: 217
14. Hausberg M, Barenbrock M, Hohage H et al. (1999) ACE inhibitor versus β -blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients. *Hypertension* 33: 862
15. Roodnat JL, Mulder PG, Zietse R et al. (2000) Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation* 69: 1704
16. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG et al. (2003) Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 2024
17. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD (2003) Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 63: 793
18. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ (2003) Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transpl 3*: 178
19. Djamali A, Becker YT, Simmons WD, Johnson WD, Premasathian N, Becker BN (2003) Increased hematocrit reduces early posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients. *Transplantation* 76: 816
20. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morale JM, Set Al (2003) Prevalence and management of anaemia in renal transplant recipients: an European survey. *Am J Transpl 3*: 835
21. Fernandez-Fresnedo G, Plaza JJ, Sanchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M (2004) Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 19 (suppl 3): iii47
22. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM (2004) Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int* 66: 441

Prof. Dr. Stefan Heidenreich
Interneph, Institut für angewandte
Nephrologie e.V.
Nierenzentrum Aachen
Schurzelter Str. 564
D-52074 Aachen
E-mail:
Stefan.Heidenreich@kfh-dialyse.de

www.modernes-antiquariat.net
Bücher aus Belletristik, Mathematik, Medizin,
Musik, Psychologie, Recht, Religion, Soziologie,
Wirtschaft, Zeitgeschichte ...