

Mechthild Degenhart

Dr. med.

## **Arterielle Hypertonie in Abhängigkeit von der Immunsuppression - Ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor nach Lebertransplantation**

Geboren am 19.12.1956 in Dossenheim

Reifeprüfung am 27.05.1975 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1983 bis SS 1990

Physikum am 11.04.1986 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Schwetzingen

Staatsexamen am 29.10.1990 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Zeier

Organempfänger haben ein hohes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko. Dabei scheint die Wahl der Immunsuppression großen Einfluss auf die kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertension, Dyslipidämie und Diabetes mellitus auszuüben. In der vorliegenden Studie untersuchten wir verschiedene Stoffwechselfparameter und den Blutdruckverlauf über 24 Stunden in einer Kohorte von 106 langzeitlebertransplantierten Patienten, die entweder mit Tacrolimus oder mit Cyclosporin behandelt wurden. Das mittlere Patientenalter lag bei 50,8 Jahren (11-77), der mittlere Untersuchungszeitraum nach LTX bei 65,4 Monaten (12-168). Die Immunsuppression umfasste eine niedrige Steroiddosis und Tacrolimus (N=46) oder Cyclosporin A (N=60). Mit Ausnahme des LDL-Cholesterins fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtcholesterin-, Triglycerid-, Nüchternblutzucker- und HbA1c-Wert. Die renale Funktion (GFR) entsprach sich in beiden Gruppen, ebenso wie die Natriumausscheidung im Urin (189,4 mmol/24h Tac vs. 212,9 mmol/24h CsA). Signifikanzen deckte die 24-h-Blutdruckmessung auf: so lagen die systolischen Werte der CsA-Gruppe im Mittel bei 132,7 mmHg (103-177), die der Tac-Gruppe im Mittel bei 127,1 mmHg (94-163) und damit signifikant niedriger ( $p < 0,028$ ). Ebenfalls geringer fiel der mittlere arterielle und diastolische Blutdruck bei den mit Tac behandelten Patienten aus, deren relative

Zahl an Normotensiven die der CsA-Immunsupprimierten deutlich überstieg (67,4% vs. 48,3%,  $p=0,047$ ). Transplantierte unter CsA wiesen parallel dazu eine höhere relative Zahl an unzureichend behandelten hypertensiven Patienten auf (51,7% vs. 32,6% unter Tac).

In beiden Gruppen verbargen sich Patienten, die - bis zur 24-h-Blutdruckmessung unbemerkt - im Laufe der Zeit nach Transplantation einen Hypertonus entwickelten, unter der Immunsuppression mit Tacrolimus allerdings signifikant weniger (26,1%) als mit Cyclosporin (65,2%,  $p=0,012$ ).

Mit diesen durch die Langzeitmessung neu entdeckten Hypertonikern steigt die tatsächliche Hypertonusinzidenz im Gesamtkollektiv der untersuchten Lebertransplantierten auf 76,4%. Die Ergebnisse sind unabhängig von BMI, Zeitdauer seit der Transplantation, Serum-Kreatinin-Konzentration und Anzahl der Abstoßungen.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass Organempfänger durch die bislang unverzichtbare Einnahme von Immunsuppressiva in erster Linie gefährdet sind, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln. Bis zum Zeitpunkt der Untersuchung kamen in Heidelberg nach orthotoper Lebertransplantation Cyclosporin A und Tacrolimus als primäre immunsuppressive Substanzen zum Einsatz. Die Gegenüberstellung dieser beiden Medikamente erlaubt ein positiveres Fazit für Tacrolimus zu ziehen, da es einen geringeren Anstieg der Blutdruckwerte, hauptsächlich systolisch, verursacht. So fiel die Hypertonusinzidenz niedriger und die Qualität der Blutdruckeinstellung, trotz identischer Zahl an Antihypertensiva, höher aus.

Bezüglich der untersuchten Stoffwechselfparameter traten unter Tacrolimus seltener überhöhte Gesamtcholesterinwerte sowie geringere LDL-Cholesterinwerte auf.

Darüber hinaus fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen der Cyclosporin- und Tacrolimus-Gruppe. Weder das geringfügig höhere Körpergewicht ( $p=0,20$ ) noch das länger zurückliegende Transplantationsdatum ( $p=0,097$ ) in der CsA-Gruppe weisen statistische Signifikanzen auf.

Die Ergebnisse verdeutlichen einerseits ein höheres kardiovaskuläres Risiko unter Cyclosporin A und machen andererseits, in Anbetracht der beeindruckenden Zahl an unerkannten und ungenügend behandelten Hypertonikern, eine frühe Diagnosestellung durch eine Langzeitblutdruckmessung und konsequente Blutdruckbehandlung nach Lebertransplantation erforderlich. Dabei sollten Salzrestriktion, Diuretika und ACE-Hemmer eine vorrangige Rolle spielen.