



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

**Arzneimittel-Therapie und Guideline-Konformität bei Patienten
mit kardiovaskulären Ereignissen nach Nierentransplantation**

verfasst von / submitted by

Sandra Böck

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, April 2016 / Vienna, April 2016

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Ao. Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau ao. Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber bedanken. Da sie mir diese Diplomarbeitsstelle ermöglicht hat, war es mir möglich dieses interessante Themengebiet zu bearbeiten.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Betreuer in der Anstaltsapotheke des AKH Wien, Mag. pharm. Dr. Gunar Stemer, aHPh. Er hat diese Studie entworfen, und mich über die Monate gut betreut. Vielen Dank für die zahlreichen Besprechungen und die kompetente Hilfe. Durch die Zusammenarbeit habe ich wirklich viel dazu gelernt.

Ich möchte mich auch bei Univ. Prof. Dr. Bruno Watschinger von der chronischen Dialysestation des AKH Wien für die gute Zusammenarbeit danken!

Der größte Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie, die mich während des Studiums immer unterstützt und motiviert haben.

Danke, dass Ihr immer für mich da seid!

Danke, dass ihr mir das Studium ermöglicht habt und mich gleichzeitig motiviert habt dieses Studium zu wählen.

Meinem Freund Michael, der mich über die Jahre immer unterstützt hat möchte ich ganz besonders danken. Danke für dein Verständnis, dein offenes Ohr und deine Motivation!

Ich möchte auch allen meinen Freunden danken, die mich über die Jahre und während der Diplomarbeit immer unterstützt und motiviert haben.

INHALT

1. Einleitung.....	1
1.1. Grundlagen der Nierentransplantation (NTX).....	1
1.1.1. Aufgaben der Niere und Nierenfunktion	1
1.1.2. Niereninsuffizienz.....	2
1.1.3. Arten der Nierenersatztherapie	3
1.1.4. Kardiovaskuläre Ereignisse nach der NTX	8
1.1.4.1. Koronare Herzerkrankungen (KHK).....	8
1.1.4.2. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).....	9
1.1.4.3. Cerebrovaskuläre arterielle Verschlusskrankheit (cAVK).....	10
1.1.5. Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse nach NTX	10
1.1.5.1. Übergewicht.....	10
1.1.5.2. Rauchen.....	11
1.1.5.3. Immunsuppression.....	12
1.1.5.4. Hypertonie.....	16
1.1.5.5. Diabetes mellitus/NODAT	19
1.1.5.6. Dyslipidämie	22
1.2. Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren	23
1.2.1. Hypertonie.....	23
1.2.2. Diabetes mellitus.....	27
1.2.3. Dyslipidämie	30
1.2.4. Kardioprotektive Therapie	34
1.2.5. Empfehlungen relevanter Behandlungsleitlinien.....	35
1.2.6. Suboptimales Risikofaktormanagement bei NTX-Patienten.....	37
2. Ziele der Arbeit.....	39
3. Methodik	40
4. Resultate	44
4.1. Studienpopulation.....	44
4.2. Veränderung der Therapie mit dem kardiovaskulären Ereignis	47
4.2.1. Veränderung der Therapie mit dem KHK-Ereignis	47
4.2.2. Veränderung der Therapie mit dem pAVK-Ereignis	52
4.2.3. Veränderung der Therapie mit dem cAVK-Ereignis	58
4.2.4. Vergleich der Therapie zwischen den einzelnen Gruppen.....	63
4.2.5. Veränderung der Therapie bei Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen	65

4.3. Guideline-Konformität	69
4.3.1. Beurteilung der Guideline-Konformität	69
4.3.2. Risikofaktor Dyslipidämie	71
4.3.3. Risikofaktor Hypertonie.....	73
4.3.4. Risikofaktor Diabetes mellitus.....	76
4.3.5. Vorliegen einer kardioprotektiven Therapie	77
4.3.6. Beschreibung der Guidelinekonformität nach Therapiezielen	78
5. Diskussion.....	80
6. Zusammenfassung.....	86
7. Abstract Deutsch	89
8. Abstract Englisch	90
9. Abkürzungsverzeichnis	91
10. Abbildungsverzeichnis.....	93
11. Tabellenverzeichnis	95
12. Literaturverzeichnis.....	97
13. Anhang.....	109

1. Einleitung

1.1. Grundlagen der Nierentransplantation (NTX)

1.1.1. Aufgaben der Niere und Nierenfunktion

Die Niere reguliert den Wasser- und Elektrolythaushalt durch Filtration, Sekretion und Reabsorption. Es werden Abfallprodukte, Arzneimittel, toxische Substanzen und wasserlösliche Stoffe über die Niere ausgeschieden. Für die Produktion von Renin ist die Niere ebenso verantwortlich wie für die Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushalts. Die Produktion von Erythropoietin und die Aktivierung von Vitamin D sind wichtige endokrine Funktionen, die die Niere erfüllt (ASHLEY et al., 2008).

Um eine reduzierte Nierenfunktion zu diagnostizieren, spielt der Laborparameter Kreatinin eine wichtige Rolle. Kreatinin wird kontinuierlich vom Muskel produziert und über die Niere, vor allem durch glomeruläre Filtration, ausgeschieden. Aus diesem Grund treten bei einer Niereninsuffizienz erhöhte Kreatinin-Werte im Blut auf und sind ein wichtiger Indikator bei einer reduzierten Nierenfunktion (ASHLEY et al., 2008).

Harnstoff ist ein weiterer Parameter, der über glomeruläre Filtration ausgeschieden wird. Bei einer Niereninsuffizienz steigt die Konzentration von Harnstoff im Blut an (ASHLEY et al., 2008).

Die *Cockcroft-Gault-Formel* ist die häufigste Methode von Serum-Kreatinin auf die Creatinin-Clearance (CrCl) zurückzurechnen (DANOVITCH, 2005).

$$\text{Creatinin} - \text{Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) * \text{Gewicht}}{72 * \text{SerumCreatinin}} * (0,85 \text{ wenn weiblich})$$

Creatinin-Clearance: [ml/min], Alter: [Jahre], Körpergewicht: [kg], Serum-Kreatinin: [mg/dl];

(DANOVITCH, 2005)

Eine weitere Berechnungsmöglichkeit bietet die MDRD-Formel, welche mit Hilfe der Messungen der Studie *Modification of Diet in Renal Disease* erstellt wurde (HASSAN et al., 2009).

$$eGFR = 186 * (SerumKreatinin)^{-1,154} * (Alter)^{-0,203} (* 0,742 \text{ wenn weiblich})$$

Creatinin Clearance: [ml*min⁻¹ *1,73 m⁻²], Alter: [Jahre], Serum-Kreatinin: [mg/dl]

(Afroamerikaner: Multiplikation mit 1,212)

(HASSAN et al., 2009)

Die Formel sollte nur bei einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m² angewendet werden, da sonst die Nierenfunktion überschätzt wird und die gemessenen Werte nicht verlässlich sind (HASSAN et al., 2009).

1.1.2. Niereninsuffizienz

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Tabelle 1: Einteilung der Niereninsuffizienz nach GFR (nach KDIGO 2012a)

(Farbcodierung: grün: niedriges Risiko – wenn keine anderen Zeichen vorhanden sind, liegt keine Niereninsuffizienz vor; gelb: leicht erhöhtes Risiko; orange: hohes Risiko; rot: sehr hohes Risiko)

Eine Niereninsuffizienz wird durch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Albuminurie klassifiziert. Die GFR wird in fünf Kategorien und die Albuminurie wird in drei Kategorien gegliedert (siehe Tabelle 1).

Im ersten Stadium der Niereninsuffizienz sind Kreatinin und die GFR normal. Es kann eine Albuminurie auftreten, jedoch ist das klinische Bild des Patienten unauffällig. Ab dem zweiten Stadium beginnt sich die GFR zu reduzieren. Im dritten Stadium sinkt die GFR weiter. Es kann eine renale Anämie auftreten und die Phosphatausscheidung kann sich reduzieren, was zu einem sekundären Hyperparathyreodismus führen kann. Zu einem weiteren Abfall der GFR kommt es im vierten Stadium. Durch eine gestörte Regulation des Säure-Basen-Haushalts kann es zu einer Azidose kommen. Außerdem kann es zu einer arteriellen renoparenchymatösen Hypertonie, renalen Anämie und metabolischen Azidose kommen. Elektrolytstörungen wie Hyperkaliämie, Hypokalzämie und Hyperphosphatämie können auch auftreten (PROTZEL et al., 2015).

Laut KDIGO spricht man ab dem Stadium fünf von einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD; end stage renal disease). Es kommt zu einer weiteren Reduktion der GFR und zu einem Rückgang der Urinproduktion (PROTZEL et al., 2015).

Eine Einteilung der Grunderkrankungen, welche die Ursache für eine Niereninsuffizienz darstellen, wurde von der Organisation ERA-EDTA (*European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*) erstellt. Die grobe Einteilung erfolgt in fünf primary renal disease (PRD) Gruppen und ist in Tabelle 2 aufgelistet.

Grunderkrankungen	
I Glomeruläre Erkrankungen	II Tubulointerstitielle Erkrankungen
III Systemische Erkrankungen, die die Niere schädigen	IV Familiär/erblich bedingte Nephropathien
V Diverse andere Nierenfunktionsstörungen	

Tabelle 2: Einteilung der Grunderkrankungen nach den fünf PRD-Gruppen

Zu den glomerulären Erkrankungen gehören zum Beispiel Glomerulonephritis, fokale-segmentale Sklerosen und IgA-Nephropathien. Diabetes mellitus Typ I und II, Hypertonie und vaskuläre Nierenerkrankungen gehören in die Kategorie III. Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz unbekannter Genese werden in der Kategorie V zusammengefasst (ERA-EDTA).

1.1.3. Arten der Nierenersatztherapie

Bei einer **GFR < 15 ml/min/1,73 m²** bzw. darunter ist oft eine Nierenersatztherapie notwendig. Bereits im vierten Stadium sollte entschieden werden, welches Nierenersatzverfahren eingesetzt wird, damit der Patient bestmöglich versorgt und vorbereitet werden kann. Der Zeitpunkt der Nierenersatztherapie ist nicht nur von den Laborwerten abhängig, sondern auch von urämischen

Symptomen und vom klinischen Zustand des Patienten. Dazu zählen Gewichtsabnahme, Überwässerung, Elektrolytstörungen und renale Azidose (PROTZEL et al., 2015).

Zur Nierenersatz-Therapie stehen mit Hämodialyse (HD), Peritonealdialyse (PD) und Nierentransplantation (NTX) drei verschiedene Verfahren zur Verfügung.

Das Herzstück der **HD** ist der Dialysator, in welchem das Blut aus dem Körper über einen Schlauch gepumpt wird und von Abbauprodukten, harnpflichtigen Substanzen und überflüssigem Wasser befreit wird. Im Dialysator wird das Blut von der Dialyseflüssigkeit umspült. Durch eine semipermeable Membran treten kleinmolekulare Stoffe wie Elektrolyte, Kreatinin und Harnstoff vom Blut in die Spülflüssigkeit über. Größere Moleküle wie Eiweiße, Fette, Kohlenhydrate und Blutzellen können die Membran nicht passieren und bleiben dem Körper erhalten (DGfN, 2014).

Bei der HD ist ein Gefäßzugang in Form einer arteriovenösen (AV) Fistel erforderlich, um einen möglichst optimalen Blutfluss aus dem Körper in den extrakorporalen Dialysator zu gewährleisten. Die HD Behandlung findet üblicherweise dreimal wöchentlich an einem Dialyse-Zentrum statt und dauert durchschnittlich vier Stunden (DANOVITCH, 2005).

Ein Vorteil der HD ist die relativ kurze Behandlungszeit. Jedoch kann es während der Behandlung zu einem Flüssigkeitsverlust kommen, was zu hypotonen Zuständen, Muskelkrämpfen und Übelkeit führen kann. Um dem Verinnen des Blutes im Dialysator vorzubeugen, ist während der Behandlung eine üblicherweise systemische Antikoagulation erforderlich (DANOVITCH, 2005).

Die **PD** wird in der Regel zu Hause vom Patienten selbst oder durch einen Angehörigen durchgeführt. Die natürlichen Eigenschaften des Bauchfells macht man sich bei der PD zunutze. Bevor mit der Dialyse gestartet werden kann, wird dem Patienten ein Katheter operativ in das Bauchfell gelegt. Der Katheter wird vom Patienten selbst mit zwei bis drei Liter Spüllösung befüllt. Die Spüllösungen enthalten unter anderem Glukose, damit dem Körper zusätzlich überschüssiges Wasser entzogen werden kann. Ausscheidungspflichtige Substanzen wandern vom Blut über das Bauchfell in die Lösung und können dann über den Katheter abgelassen werden (DGfN, 2014).

Bei der PD können Mittelmoleküle besser entfernt werden, als bei der HD. Die häufigste Komplikation der PD ist eine Peritonitis. Tritt eine Infektion auf, sollte mit einer Antibiotika-Therapie gestartet werden. Auslöser sind sowohl grampositive Bakterien wie Staphylococcus aureus und Staphylococcus epidermidis, als auch gramnegative Bakterien (DANOVITCH, 2005).

Die beste Methode der Nierenersatztherapie ist die NTX, die sich in den letzten Jahren zur Methode der Wahl entwickelt hat. Durch eine Optimierung der Operationstechnik, eine

Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapie und eine Verbesserung im Medikationsmanagement konnten gute Ergebnisse erzielt werden (KARMARKAR et al., 2012).

Bei der NTX wird zwischen Lebendnierenspende und Leichennierenspende unterschieden. Organe von lebenden Spendern können entweder von verwandten oder nicht-verwandten Personen stammen. Unter Spenderorganen von Verstorbenen fasst man Organe die bei bestehendem Hirntod entnommen werden oder jene von *Non-Heart-Beating* Spendern zusammen.

Die Lebendnierenspende ist der sogenannten Leichennierenspende zu bevorzugen (WEIGAND et al., 2015). Patienten, die eine Lebendnierenspende erhalten haben, weisen eine bessere Transplantatfunktion, ein längeres Transplantatüberleben, eine reduzierte Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Dialysepatienten und Patienten mit einer Leichennierenspende auf (LEVEY et al., 1998).

Da eine Lebendspende besser planbar ist, müssen die Patienten für kürzere Zeit an die Dialyse und haben dadurch weniger dialysebedingte Begleiterkrankungen. Außerdem können durch die gute Planung optimale Bedingungen sowohl für Spender als auch für Empfänger geschaffen werden. Bei einer Lebendnierenspende kann die kalte Ischämiezeit sehr kurz gehalten werden, wodurch sich das Risiko einer Abstoßungsreaktion stark reduziert. Liegt eine Verwandtschaft oder eine enge persönliche Beziehung zwischen Spender und Empfänger vor, ist eine Lebendspende möglich. Sowohl der Spender als auch der Empfänger werden ausführlich über Risiken aufgeklärt (WEIGAND et al., 2015).

In der Regel müssen wie bei jeder Transplantation die Blutgruppen übereinstimmen oder kompatibel sein. Es gibt aber auch die Möglichkeit einer AB0-inkompatiblen Transplantation. Vor jeder AB0-inkompatiblen Lebendspende werden die Empfänger mit Rituximab behandelt und erhalten eine Immunadsorption (Plasmapherese). Eine Grundvoraussetzung für eine AB0-inkompatible Transplantation ist ein negatives Cross-Match (WEIGAND et al., 2015).

Bevor eine Nierentransplantation durchgeführt werden kann, müssen kardiopulmonale Untersuchungen wie Belastungs-EKG, Echokardiographie, Stressecho und gegebenenfalls eine Koronarangiographie durchgeführt werden, um eine Koronarinsuffizienz und Herzinsuffizienz auszuschließen. Potentielle Infektionsherde wie virale Infektionen und mögliche bösartige Tumore müssen ausgeschlossen werden. Urologische Voruntersuchungen wie Urinanalyse, Uroflowmetrie, Restharnbestimmung, urologischer Status und Ausschluss urologischer Malignome müssen vor der Transplantation durchgeführt werden (PROTZEL et al., 2015).

In der Regel wird jene Spenderniere transplantiert, die den etwas geringeren Funktionsanteil hat, um den Spender zu schützen. Es wird eine minimal-invasive Operation empfohlen, um den Spender so wenig wie möglich zu belasten (WEIGAND et al., 2015).

Wie oben beschrieben unterscheidet man bei der Leichennierenspende eine Spende nach Hirntod und eine Spende nach Herzversagen. In den letzten Jahren ist eine Nierenspende nach einem Herzversagen stark angestiegen (SUMMERS et al., 2015).

Durch eine verlängerte kalte Ischämiezeit kann es sowohl bei der Spende nach Herzversagen als auch nach Hirntod zu Zeitverzögerungen kommen, was das Transplantat ungünstig beeinflussen kann. Bei einer Spende nach Herzversagen hat die Ischämiezeit einen stärkeren Einfluss auf das Transplantatüberleben, im Vergleich zu einer Spende nach Hirntod. Daher ist es wichtig die Ischämiezeit (< 12 Stunden) gering zu halten (SUMMERS et al., 2015).

In Österreich waren Ende 2013 4.423 Patienten auf eine Dialyse-Therapie angewiesen. Davon wurden 4.000 Patienten mit einer HD und 423 Patienten mit einer PD behandelt (KRAMAR, 2013).

In Österreich gibt es mit Graz, Innsbruck, Linz und Wien vier Transplantations-Zentren. Am Ende des Jahres 2014 waren in Österreich 673 Patienten auf der Warteliste für eine neue Niere. Davon standen in Wien 248 Personen auf der Warteliste. Im Jahr 2014 wurden insgesamt 446 Personen transplantiert. In Wien wurden 170 Spenderorgane transplantiert. Davon stammten 134 von toten Spendern und 36 von lebenden Spendern. Die Organe, die zur Verfügung stehen reichen nicht aus um den Bedarf zu decken (GOEG, 2014). Weitere Fakten und Zahlen sind in der Tabelle 3 angeführt.

Nierentransplantation in Österreich			
Zentrum	Niere inklusive Pankreas (Leichenspende)	Niere (Lebendspende)	Gesamt
Graz	56	9	65
Innsbruck	132	10	142
Linz	53	16	69
Wien	134	36	170
Gesamt	375	71	446

Tabelle 3: Nierentransplantation in Österreich im Jahr 2014 (nach GOEG 2014)

In der Tabelle 4 wird die Lebenserwartung der Dialysepatienten mit der Normalbevölkerung und den nierentransplantierten Patienten verglichen. Eine Studie zeigt, dass die Lebenserwartung der Dialysepatienten deutlich verringert wird (KAO et al., 2010).

Vergleich der Lebenserwartung unter chronischer Dialysebehandlung und nach Nierentransplantation			
Patienten	Lebenserwartung unter Dialyse (Jahre)	Lebenserwartung nach Transplantation (Jahre)	
Frauen	5,63	16,13	
Männer	5,84	17,19	
In Abhängigkeit vom Alter			
18-34	27,22	41,50	
35-49	6,71	18,03	
50-59	5,12	11,18	
60-64	4,32	7,84	
> 65	3,69	7,60	

Tabelle 4: Vergleich der Lebenserwartung unter Dialysebehandlung und nach Nierentransplantation (nach PROTZEL et al., 2015)

Die Mortalität der Dialysepatienten und der Patienten nach Nierentransplantation wird in der Abbildung 1 verglichen.

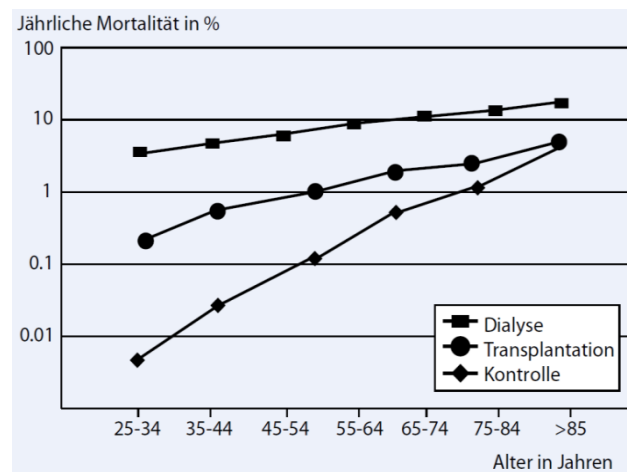


Abbildung 1: Patientenüberleben an Dialyse und Transplantation (nach WEIGAND et al., 2015)

1.1.4. Kardiovaskuläre Ereignisse nach der NTX

1.1.4.1. Koronare Herzerkrankungen (KHK)

Ein Myokardinfarkt (MI), ein akutes Koronarsyndrom (ACS), eine perkutane Koronarintervention (PCI) und eine Revaskularisation in Form einer Bypass-Operation zählen zu den KHK-Ereignissen.

Ein Myokardinfarkt (MI) bei dem es im Elektrokardiogramm (EKG) zu sichtbaren ST-Erhebungen kommt nennt man ST-elevation myocardial infarction (STEMI). Non ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) ist ein MI ohne anhaltende ST-Erhebungen im EKG. Sowohl beim STEMI als auch beim NSTEMI kann kardiales Troponin nachgewiesen werden (ESC, 2015).

Instabile Angina pectoris, STEMI, NSTEMI und plötzlicher Herztod werden unter ACS zusammengefasst. Eine leichtere Form des ACS ist eine instabile Angina pectoris und ein NSTEMI (ESC, 2015).

Bei einer PCI wird ein verengtes oder verschlossenes Herzkranzgefäß erweitert, wodurch ein ungestörter Blutfluss wieder möglich ist. Um eine erneute Verengung zu verhindern, wird in vielen Fällen ein Stent gelegt. Man unterscheidet zwischen einem bare-metal stent (BMS) und einem drug-eluting stent (DES). Ein BMS ist ein Metallstent und ein DES ist ein Stent, der mit einem Arzneistoff beschichtet ist. Bei einer Bypass-Operation wird mit Hilfe von entnommenen Venenstücken aus dem Ober- oder Unterschenkel eine neue Verbindung geschaffen, damit das Herz wieder mit genügend Blut versorgt wird (ESC, 2015).

Die wichtigsten Symptome von KHK-Ereignissen sind anhaltende und starke Brustschmerzen, Schmerzen im Epigastrium, Übelkeit, Anstieg des kardialen Troponins, Ischämie und Untergang von lebensfähigen Myokardzellen (ESC, 2015).

Ein MI vom Typ I wird charakterisiert durch Risse oder Ulzerationen in atherosklerotischen Plaques, die zu einem intraluminalen Thrombus in den Koronararterien führen können. Durch einen Thrombus wird der myokardiale Blutfluss verringert und im schlimmsten Fall wird das Gefäß vollständig verschlossen. Ein MI vom Typ II wird durch eine Myokardnekrose verursacht. Bei einer Myokardnekrose kommt es zu einem gestörten Gleichgewicht zwischen myokardialer Sauerstoffzufuhr und Sauerstoffbedarf (ESC, 2015).

Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer Lebenserwartung länger als einem Jahr wird eine Bypass-Operation der PCI vorgezogen. Im Gegensatz dazu, wird bei einer Lebenserwartung kürzer als einem Jahr eine PCI empfohlen. Bei Patienten mit einem NSTEMI, bei

denen eine PCI nicht möglich ist, wird eine Bypass-Operation empfohlen (ESC, 2015). Patienten, die sich < drei Tage nach einem NSTEMI einer Bypass-Operation unterziehen, haben höhere Mortalitätsraten, als Patienten $\geq$ drei Tage nach einem MI. Die höchste Mortalitätsrate wurde bei Patienten beobachtet, die am gleichen Tag des MI interveniert wurden (WEISS et al., 2008).

Eine Studie zeigt, dass drei Jahre nach der Transplantation bei ungefähr 11,1 % der Patienten ein Myokardinfarkt auftritt (LENTINE et al., 2005). Tritt ein akuter Myokardinfarkt auf, werden die nierentransplantierten Patienten danach konsequenter mit kardioprotektiven Arzneimitteln behandelt als die Patienten in der normalen Bevölkerung. Eine Ursache dafür könnte sein, dass die transplantierten Patienten besser versorgt werden, speziell in der ersten Zeit nach der Transplantation (LENTINE et al., 2011).

Bei 75 % der Patienten in der normalen Bevölkerung sind die Risikofaktoren Rauchen, Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus für einen Myokardinfarkt verantwortlich (YUSUF et al., 2004).

1.1.4.2. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Bei pAVK-Ereignissen sind die oberen und unteren Extremitäten betroffen (ESC, 2011).

Es gibt viele Prozesse die zu einer pAVK führen können, wie zum Beispiel die Atherosklerose. Eine Atherosklerose führt langsam zu einer Verengung in den Arterien. Die Erkrankung kann symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen. Im schlimmsten Fall kann es zu einer Thrombenbildung oder zu einer Embolie kommen. Die Gefäße der oberen Extremitäten sind bei einer Atherosklerose seltener betroffen als die Gefäße der unteren Extremitäten (ESC, 2011).

Ein pAVK-Ereignis wird durch eine Doppler-Sonographie oder durch eine Arteriographie diagnostiziert (OLIVERAS et al., 2003).

Rauchen, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Hypertonie sind Risikofaktoren, die atherosklerotische Ereignisse auslösen können. Durch Rauchen werden die Gefäße der unteren Extremitäten stärker beeinträchtigt als die koronaren Gefäße. Auch Diabetes mellitus spielt bei der Entwicklung von pAVK eine wichtige Rolle (ESC, 2011).

Eine Studie zeigt, dass bei 3 % der Männer zwischen 45 und 49 Jahren und bei 18,2 % zwischen 70 und 75 Jahren ein pAVK-Ereignis auftritt. Vor allem bei älteren Patienten steigen die pAVK-Ereignisse der unteren Extremitäten stark an (KROGER et al., 2006).

1.1.4.3. Cerebrovaskuläre arterielle Verschlusskrankheit (cAVK)

Ein Schlaganfall gehört zu einem cAVK-Ereignis. Man unterscheidet einen ischämischen Schlaganfall und einen hämorrhagischen Schlaganfall. Leichte Schlaganfälle wie transiente ischämische Attacken (TIA) gehören zu dem ischämischen Schlaganfall (OLIVERAS et al., 2003).

Ein ischämischer Schlaganfall wird verursacht, wenn Blutgefäße im Gehirn verengt oder verschlossen sind, wodurch das Gehirn mit zu wenig Sauerstoff versorgt wird. Bei einem hämorrhagischen Schlaganfall werden durch eine Atherosklerose Gefäßwände beschädigt, was zu Blutungen im Hirngewebe führen kann (ESC, 2012).

Die Diagnose eines Schlaganfalls erfolgt einerseits durch klinische Symptome und andererseits durch eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie (OLIVERAS et al., 2003).

Schlaganfälle treten in der Population der nierentransplantierten Patienten häufiger auf, als in der normalen Population. Eine Ursache dafür könnte eine Funktionsstörung der Plättchen sein, die durch eine Urämie ausgelöst wird. Eine diabetische Nephropathie ist mit einem Schlaganfall, vor allem mit einem ischämischen Schlaganfall assoziiert (OLIVERAS et al., 2003).

Eine Studie zeigte, dass ein pAVK-Ereignis bei nierentransplantierten Patienten das Risiko für ischämische Schlaganfälle stärker erhöht, im Vergleich zu hämorrhagischen Schlaganfällen (OLIVERAS et al., 2003).

Durch einen Schlaganfall liegt die Mortalität der Patienten zwischen 10 % und 30 % (ESC, 2011). OLIVERAS et al. zeigte, dass drei Monate nach dem Schlaganfall 47,4 % der nierentransplantierten Patienten starben und 77,8 % aufgrund von neurologischen Ereignissen gestorben sind (OLIVERAS et al., 2003).

1.1.5. Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse nach NTX

1.1.5.1. Übergewicht

50 % aller Patienten, die transplantiert werden, sind entweder adipös oder krankhaft adipös (GORE et al., 2006).

Übergewicht und Fettleibigkeit sind ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und ebenso ein Risikofaktor für Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie (PEDRAZA et al., 2014). Fettleibigkeit kann zu Insulinresistenz, Diabetes mellitus, koronaren Herzerkrankungen und bei

Nierentransplantierten zu einer reduzierten Transplantatfunktion führen (EL- AGROUDY et al., 2004). Da durch das Übergewicht das LDL-Cholesterin, das HDL-Cholesterin, die Triglyceride, das Gesamtcholesterin, Apolipoprotein B und Apolipoprotein A1 negativ beeinflusst werden, kann sich eine Dyslipidämie entwickeln (ESC, 2012).

Übergewicht kann über mehrere Parameter definiert bzw. berechnet werden. Der body mass index (BMI) wird häufig zur Darstellung des Übergewichts herangezogen. Bei einem BMI zwischen 25 bis 29,9 spricht man von Übergewicht, bei einem BMI zwischen 30 bis 34,9 spricht man von Adipositas und bei einem BMI ≥ 35 spricht man von krankhafter Adipositas (SHIRALI et al., 2008). Laut den KDIGO-Guidelines soll das Übergewicht auch über den Hüftumfang definiert werden. Liegt der Hüftumfang bei Männern ≥ 102 cm und bei Frauen ≥ 88 cm liegt Übergewicht vor (KDIGO, 2009).

Zu den Behandlungsmaßnahmen gehören Ernährungsumstellung, sportliche Aktivität, pharmakologische Maßnahmen und eventuell auch chirurgische Maßnahmen. Die wichtigste Maßnahme ist ein life-style change. Dazu gehören eine Diät und regelmäßige sportliche Aktivität um den Gewichtsverlust anzukurbeln (PEDRAZA et al., 2014). Zusätzlich kann die Gewichtsreduktion durch Medikamente unterstützt werden. Eine Möglichkeit wäre zum Beispiel Orlistat (ESC, 2012). Die Gewichtsreduktion kann auch durch einen Magenbypass oder ein Magenband unterstützt werden. Laut den KDIGO-Guidelines kann durch operative Maßnahmen der Gewichtsverlust mehr als 25 % betragen (KDIGO, 2009).

Da bei nierentransplantierten Patienten Steroide zum Einsatz kommen, muss auf eine Gewichtszunahme geachtet werden, da der Appetit durch die Steroide gefördert wird. Jedoch gibt es keine konkreten Hinweise, dass sich eine steroidfreie Medikation positiv auf das Körpergewicht auswirkt (SHIRALI et al., 2008).

1.1.5.2. Rauchen

Rauchen erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie MI und systolische Herzinsuffizienz. Zusätzlich zum kardiovaskulären Risiko kann es bei nierentransplantierten Patienten zum Versagen der transplantierten Niere kommen (KASISKE et al., 2000).

Nach KASISKE et al. liegt die Anzahl der Raucher zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 25 und 50 %. Hört man fünf Jahre vor der Transplantation mit dem Rauchen auf, wirkt sich das positiv aus, indem sich das kardiovaskuläre Risiko um 34 % reduziert (KASISKE et al., 2000).

Eine Studie zeigt, dass die Mortalität der Patienten, die nach dem MI zu Rauchen aufhören, reduziert wird (CRITCHLEY et al., 2004).

Zigarettenrauch hat einen negativen Effekt auf die Funktion der Endothelien und auf die Funktion der Plättchen. Es kann zur Fibrinolyse, Entzündungen und oxidativen Reaktionen kommen (ESC, 2012). Durch den Rauch können freie Radikale entstehen, wodurch das LDL-Cholesterin oxidiert wird. Das oxidierte LDL-Cholesterin kann Entzündungsprozesse in den Arterien auslösen, wodurch es zu einer Monozyten-Adhäsion in der Gefäßwand kommt. Dieser Prozess fördert das Risiko einer Atherosklerose (YAMAGUCHI et al., 2005).

Die Anzahl an weiblichen Rauchern ist in den letzten Jahren angestiegen. Da die Frauen das Nikotin schneller metabolisieren als die Männer, sind sie einem größeren kardiovaskulären Risiko ausgesetzt (MUCHA et al., 2006).

Es gibt die Möglichkeit einer Nikotinersatztherapie, die häufig in Form von Kaugummis, transdermalen Pflastern, Nasensprays und Sublingualtabletten verabreicht wird, um die Patienten bei der Raucherentwöhnung zu unterstützen. Eine weitere Option wäre der partielle Nikotin-Rezeptor-Agonist Vareniclin, der bei einer langfristigen Raucherentwöhnung die Chancen eines Erfolgs erhöht. Das Antidepressivum Bupropion kann auch eingesetzt werden, es hat einen ähnlichen Effekt wie eine Nikotinersatztherapie (ESC, 2012).

1.1.5.3. Immunsuppression

Die Suppression des Immunsystems ist wichtig und unumgänglich, damit das transplantierte Organ nicht vom Körper abgestoßen wird. Glukokortikoide, Calcineurin-Inhibitoren (CNIs), Mycophenolat-Mofetil (MMF), mammalian target of rapamycin-Inhibitoren (mTORI), Azathioprin und Belatacept sind die wichtigsten Immunsuppressiva, die bei nierentransplantierten Patienten eingesetzt werden (PALIEGE et al., 2015).

Glukokortikoide werden schon sehr lange eingesetzt und sind auch heute noch ein wichtiger Bestandteil in der Immunsuppression. Die Wirkung der Glukokortikoide kommt durch Bindung an Glukokortikoid-Rezeptoren im Zytosol zustande. Durch diese Bindung bilden die aktivierten Rezeptoren Dimere, die in den Zellkern gelangen und an spezifische Gensequenzen binden. Dadurch kommt es zur Steigerung antiinflammatorischer Proteine und gleichzeitiger Hemmung proinflammatorischer Proteine (PALIEGE et al., 2015).

Durch diesen beschriebenen Mechanismus kommt es zu einer konsequenten Immunsuppression, jedoch können durch Glukokortikoide zahlreiche unerwünschte Wirkungen ausgelöst werden, wie

zum Beispiel Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, Störung des Fettstoffwechsels, Insulinresistenz und Osteoporose (PALIEGE et al., 2015).

Zur Gruppe der **CNI**s gehören Tacrolimus und Ciclosporin A (CsA). Die CNIs werden bei den nierentransplantierten Patienten häufig eingesetzt. Die immunsuppressive Wirkung der CNIs kommt durch Hemmung der Calcineurinfunktion in den Lymphozyten zustande. Dadurch kommt es zu einer verminderten Dephosphorylierung des Transkriptionsfaktors *nuclear factor of activated T-cells* (NFAT). Die Translokation von NFAT in den Zellkern wird gestört und die Transkription von Zielgenen wie Interleukin-2 (IL-2) oder Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) wird dadurch gehemmt (PALIEGE et al., 2015).

Die wichtigste unerwünschte Wirkung, die durch CNIs hervorgerufen wird, ist die nephrotoxische Wirkung. Es kommt zu einer vermehrten Produktion von vasokonstriktorisches Mediatoren und zu einer verminderten Produktion von vasodilatorischen Mediatoren, wodurch es zu einer Verengung in den Arteriolen kommt. Dadurch wird der renale Gefäßwiderstand erhöht und die GFR fällt ab (WEBSTER et al., 2005). Noch dazu kommt es durch die nephrotoxische Wirkung zu einer Schädigung in der Tubuluszelle (MALVEZZI et al., 2015).

Die nephrotoxische Wirkung wird sowohl durch Tacrolimus als auch durch CsA hervorgerufen. Es gibt aber auch spezifische unerwünschte Wirkungen, die durch die CNIs ausgelöst werden. So führt Tacrolimus im Vergleich zu CsA häufiger zu Diabetes mellitus, neurologischen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Zittern und zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfall. Hingegen führt CsA häufiger zu Gingivahyperplasie, Hirsutismus und Hypertonie (VINCENTI et al., 2007).

Laut den KDIGO-Guidelines werden die CNIs als Standardimmunsuppressivum empfohlen (CHAPMAN, 2010). Tacrolimus wird aber bevorzugt, da es in Studien eine bessere Wirksamkeit und eine verbesserte Transplantatfunktion im Vergleich zu CsA zeigt (WEBSTER et al., 2005). In Zusammenhang mit Tacrolimus konnte auch eine geringere Nephrotoxizität festgestellt werden (EKBERG et al., 2007).

Die CNIs und die Glukokortikoide spielen bei der Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen wie Dyslipidämie, new-onset diabetes mellitus (NODAT) und Hypertonie eine wesentliche Rolle (siehe Abbildung 2).

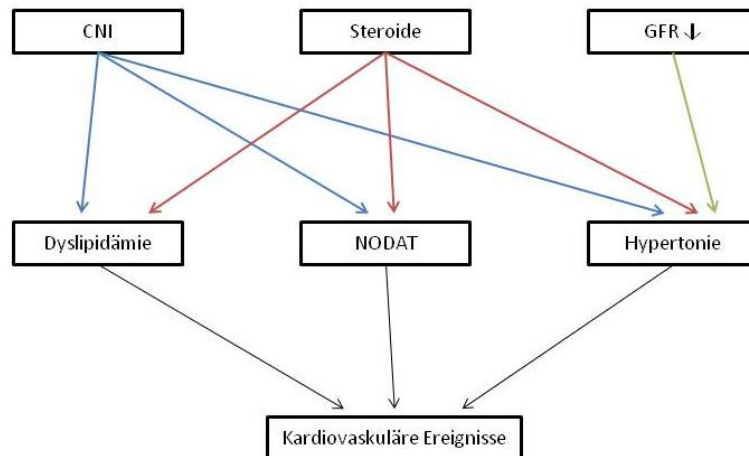


Abbildung 2: Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen durch CNI und Steroide (nach GILLIS et al., 2014)

Die beiden Immunsuppressiva Everolimus und Sirolimus gehören zu den **mTORI**. Mammalian target of rapamycin (mTOR) ist das Schlüsselprotein der Proteintranslation und reguliert das Zellwachstum. Die Proliferation und Differenzierung der Lymphozyten wird durch die mTORI gehemmt. Da auch die Ausbildung der Blut- und Lymphgefäße gehemmt wird, kann es zu Wundheilungsstörungen kommen, daher sollten Sirolimus und Everolimus erst nach Abschluss der Wundheilung eingesetzt werden (PALIEGE et al., 2015).

Bei einer stabilen Transplantatfunktion und nach Abschluss der Wundheilung ist die Anwendung von mTORI als Ersatz für CNIs möglich, da die mTORI zu einer besseren Transplantatfunktion führen können (BUDDE et al., 2015). Jedoch kann es während der Therapie zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie nicht-infektiöse Lungenentzündung, toxische Wirkungen auf den Knochen, Proteinurie und Fettstoffwechselstörungen kommen (KAPLAN et al., 2014).

Aufgrund der angeführten Nebenwirkungen sollten der Einsatz der mTORI auf Patienten mit geringem immunologischen Risiko, guter Nierenfunktion ($\text{GFR} > 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$) und geringer Proteinurie ($< 0,5 \text{ g/Tag}$) beschränkt werden (PALIEGE et al., 2015).

In Studien konnte mit Everolimus ein besseres Ergebnis erzielt werden als mit Sirolimus (MALVEZZI et al., 2015).

Zu den Derivaten der Mycophenolsäure gehören MMF und Mycophenolat-Natrium mit magensaftresistentem Überzug. Der Wirkmechanismus kommt durch Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase zustande, wodurch die Synthese von Guanotinmonophosphat im

Purinsäurestoffwechsel gehemmt wird. Durch diesen Mechanismus wird die Funktion und die Proliferation der Lymphozyten beeinträchtigt (PALIEGE et al., 2015).

MMF kann zu Knochenmarktoxizität und zu gastrointestinalen Nebenwirkungen führen, aber im Gegensatz zu den CNIs wirkt es nicht nephrotoxisch und hat eine große therapeutische Breite. Werden MMF und CNIs gemeinsam eingesetzt, ist es möglich die Dosis der CNIs zu reduzieren (PALIEGE et al., 2015).

Der Antimetabolit **Azathioprin** wird nur mehr als Reserveimmunsuppressivum eingesetzt. Azathioprin ist ein Prodrug und wird im Körper zu seinem aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurin verstoffwechselt. Durch den Eingriff in die Nukleinsäuresynthese wird die Proliferation der T- und B-Lymphozyten gehemmt (PALIEGE et al., 2015).

Eine Neuentwicklung auf dem Gebiet der Immunsuppression ist **Belatacept**. Das Fusionsprotein greift in die Signalübertragung zwischen antigenpräsentierenden Zellen und T-Lymphozyten hemmend ein. Dadurch wird die Aktivierung der T-Lymphozyten verhindert. Studien zeigen eine gute Verträglichkeit und eine verbesserte Transplantatfunktion. Es sind aber weitere Studien notwendig, um eine Überlegenheit gegenüber etablierten Immunsuppressiva zu belegen (PALIEGE et al., 2015).

Die Auswirkungen der Immunsuppressiva auf die kardiovaskulären Risikofaktoren Dyslipidämie, Hypertonie und Diabetes mellitus werden in der Tabelle 5 dargestellt.

	Glukokortikoide	CsA	Tacrolimus	mTORI	Belatacept	MMF
Dyslipidämie	↑ ↑	↑ ↑	↑	↑ ↑ ↑	↔	↔
Hypertonie	↑ ↑	↑ ↑	↑	↔		↔
Diabetes	↑ ↑	↑	↑ ↑	↔		↔
GFR	↔	↓	↓	↔	↔	↔
Abstoßungsreaktion	↓	↓ ↓	↓ ↓	↓	↓	↓

Tabelle 5: Auswirkung der Immunsuppressiva auf das kardiovaskuläre Risiko (nach GILLIS et al., 2014, SHIRALI et al., 2008)

Die Kombination aus Tacrolimus, MMF und Steroiden ist sehr effektiv und wird heutzutage bei vielen Patienten in der Erhaltungstherapie eingesetzt. Durch Tacrolimus und MMF ist es möglich, die Steroidmedikation zu reduzieren oder abzusetzen und die damit verbundenen unerwünschten Wirkungen zu reduzieren (PALIEGE et al., 2015).

Wie schon erwähnt führen die CNIs zu einer großen Anzahl an unerwünschten Wirkungen, daher wird bei vielen Patienten eine geringe Dosis Tacrolimus und eine hohe Dosis MMF eingesetzt. Diese Kombination zeigt eine sichere und effektive Wirkung (EKBERG et al., 2007).

In der Tabelle 6 sind die unerwünschten Wirkungen der wichtigsten Immunsuppressiva zusammengefasst.

Unerwünschte Wirkungen der wichtigsten Immunsuppressiva	
Immunsuppressivum	Unerwünschte Wirkungen
CNIs (Tacrolimus, CsA)	Nephrotoxizität Mikroangiopathie Vasokonstriktion Hypertonie Natriumretention Hyperkaliämie Hypomagnesiämie Hyperurikämie Dyslipidämie Diabetes mellitus Haarausfall Gingivahyperplasie
Glukokortikoide	Diabetes mellitus Insulinresistenz Hypertonie Adipositas Störung des Fettstoffwechsels
MMF	Diarrhö Übelkeit, Erbrechen Leukopenie Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
mTORI (Sirolimus, Everolimus)	Potenzierung der nephrotoxischen Effekte der CNIs Proteinurie Schlechte Wundheilung Embryotoxizität Fetotoxizität Hyperlipidämie Nicht-infektiöse Lungenentzündung

Tabelle 6: Unerwünschte Wirkungen der wichtigsten Immunsuppressiva (nach DANOVIČH, 2005, PALIEGE et al., 2015)

1.1.5.4. Hypertonie

Das Auftreten von Hypertonie in der Population der Nierentransplantierten liegt bei 50-90% (OJO, 2006).

Laut den KDIGO-Guidelines wird ein systolischer Blutdruck von < 130 mm Hg und ein diastolischer Blutdruck von < 80 mm Hg empfohlen (KDIGO, 2009).

Eine sorgfältige und regelmäßige Blutdruckmessung ist sehr wichtig, um eine Hypertonie zu diagnostizieren und zu behandeln (WADEI et al., 2010). Der Blutdruck sollte bei jeder Kontrolle im Krankenhaus gemessen werden. Vor der Messung müssen die Patienten fünf Minuten ruhig sitzen. Während der Messung sollten die Beine am Boden stehen und die Arme sollten sich in der Höhe des Herzens befinden. Es wird mit einer Manschette in entsprechender Größe am Oberarm gemessen. Es wird empfohlen zweimal täglich eine Messung durchzuführen (KDIGO, 2009).

Normalerweise unterliegen die Blutdruckwerte einem täglichen Rhythmus, wobei am Morgen die Werte höher sind und in der Nacht niedriger (WADEI et al., 2010). Eine abnormale tägliche Schwankung der Werte steht in Zusammenhang mit höheren Schlaganfallraten, mit Demenz, mit linksventrikulärer Hypertrophie und mit Mikroalbuminurie (CLEMENT et al., 2003).

Bei vielen Patienten liegt eine sogenannte „Weißkittelhypertonie“ vor. Die Blutdruckwerte sind im Krankenhaus oder in der Arztpraxis erhöht, aber bei Messungen zu Hause sind die Werte im normalen Bereich. Diese Form der Hypertonie ist harmlos und unbedenklich (WEIR et al., 2015).

Eine weitere Form der Hypertonie ist die sogenannte „maskierte Hypertonie“. In diesem Fall ist der Patient mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln eingestellt und die Messung in der Arztpraxis oder im Krankenhaus ergibt einen normalen Wert, aber bei einer ambulanten Langzeitblutdruckmessung stellt sich heraus, dass der Patient nicht optimal eingestellt ist. Daher ist diese Art der Hypertonie gefährlicher. Eine maskierte Hypertonie steht in Zusammenhang mit einer fortschreitenden Niereninsuffizienz und mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit einer normalen oder abnormalen Nierenfunktion (BANGASH et al., 2009).

Die Entstehung der Hypertonie vor- und nach der Transplantation wird in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Risikofaktoren, die eine Hypertonie begünstigen	
Vor der Transplantation	Nach der Transplantation
Männliches Geschlecht	Durchblutungsstörungen des Transplantats
Afroamerikaner	Volumenüberladung
BMI ↑	Schlechter werdende Nierenfunktion
Ältere Spender	Immunsuppressiva (CNIs, Glukokortikoide)
Erhöhte vaskuläre Steifigkeit	Transplantatarterienstenose
Vaskuläre Verkalkung	Proteinurie
	Dominanz der eigenen Niere
	Dysfunktion des Transplantats

Tabelle 7: Risikofaktoren, die eine Hypertonie auslösen können (nach WADEI et al., 2010 und KDIGO, 2009)

Die Immunsuppressiva spielen bei der Entwicklung der Hypertonie eine wichtige Rolle, daher steht eine Dosisreduktion der Immunsuppressiva in direktem Zusammenhang mit einer Verbesserung des Blutdrucks (WADEI et al., 2010).

Wie schon erwähnt sind die CNIs Tacrolimus und CsA potente Vasokonstriktoren. Durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems führen sie zu einer direkten juxtaglomerulären und indirekten vasokonstriktorischen Wirkung. Dadurch kommt es zu einer Dysbalance zwischen vasokonstriktorischen Mediatoren wie Endothelin-1 und Thromboxan A2 und vasodilatatorischen Mediatoren wie Prostacyclin und Stickstoffmonoxid (WADEI et al., 2010).

Wird die Dosis von CsA um 50 % reduziert, wirkt sich das positiv auf den Blutdruck aus und die Anzahl von Antihypertensiva kann reduziert werden (WONG et al., 2004). Ein Wechsel von CsA zu Tacrolimus zeigt eine messbare Reduktion des systolischen als auch diastolischen Blutdrucks (LIGHTENBERG et al., 2001).

In der Tabelle 8 werden die wichtigsten Mechanismen der CNI-induzierten Hypertonie angeführt.

Mechanismen der CNI-induzierten Hypertonie	
Systemische Vasokonstriktion	Negative Auswirkung auf das Transplantat
Dysbalance zwischen Vasokonstriktion und Vasodilatation	Reduktion der GFR
Anstieg vasokonstriktorischer Faktoren: Endothelin-1 und Thromboxan A2	Anstieg der tubulären Natriumresorption
Abfall vasodilatierender Faktoren: Prostacyclin und Stickstoffmonoxid	
Anstieg der intrarenalen Reninaktivität	
Anstieg der Angiotensin-II-Aktivität	

Tabelle 8: Mechanismen der CNI-induzierten Hypertonie (nach WADEI et al., 2010)

Glukokortikoide sind bei der Entstehung der Hypertonie beteiligt. Sie verursachen eine Salz- und Wasserretention (PEDRAZA et al., 2014).

Bei nierentransplantierten Patienten steht ein schlecht eingestellter Blutdruck in Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen und mit einem erhöhten Risiko für ein Versagen des Transplantats (MANGE et al., 2004). Durch die Hypertonie kann es zu einer Abstoßungsreaktion, zu einer schlechter werdenden Transplantatfunktion und zu einer Stenose der renalen transplantierten Arterie kommen. Eine konsequente Behandlung der Hypertonie kann das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität reduzieren (PEDRAZA et al., 2014).

1.1.5.5. Diabetes mellitus/NODAT

Tritt Diabetes mellitus nach der Transplantation auf, dann spricht man von NODAT (MASKEY, 2015). NODAT wird nicht nur durch einen abnormalen Blutglukosespiegel charakterisiert sondern es kann auch zu einer Verschlechterung der Lipidwerte und zu höheren Blutdruckwerten kommen (KESIRAJU et al., 2014).

Nach drei bis vier Monaten nach der Transplantation ist der optimale Zeitpunkt um nach NODAT zu screenen, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt eine stabile Immunsuppressiva-Erhaltungsdosis bekommen (KESIRAJU et al., 2014).

Laut den KDIGO-Guidelines soll jeder nierentransplantierte Nichtdiabetiker auf ein mögliches Vorliegen von NODAT untersucht werden. Der Nüchternblutzucker und/oder der HbA1c-Wert soll gemessen werden und es wird empfohlen, einen oralen Glukosetoleranztest durchzuführen. Dieses Screening sollte die ersten vier Wochen wöchentlich, das erste Jahr alle drei Monate und danach einmal jährlich durchgeführt werden. Es wird ein HbA1c zwischen 7 und 7,5 % empfohlen. Bei Patienten mit hohem Risiko für hypoglykämische Reaktionen sollte ein HbA1c ≤ 6 % vermieden werden. Der Nüchternblutzucker sollte ≤ 126 mg/dL liegen (KDIGO, 2009).

In der Tabelle 9 werden die Risikofaktoren, die bei der Entstehung von NODAT eine wichtige Rolle spielen, zusammengefasst. Man unterscheidet nicht-modifizierbare, modifizierbare und potenziell modifizierbare Risikofaktoren (MASKEY, 2014).

Risikofaktoren, die bei der Entstehung von NODAT eine wichtige Rolle spielen		
Nicht-modifizierbare Risikofaktoren	Modifizierbare Risikofaktoren	Potenziell modifizierbare Risikofaktoren
Alter	Hypertonie	HCV-Infektion führt zur Insulinresistenz und ↓ hepatischen Glukoseverbrauch (Synergismus mit Tacrolimus)
Übergewicht/Adipositas	Schlechte Glukosetoleranz vor der Transplantation	Zytomegalievirus führt zur ↓ verringerten Insulinabgabe
Ethnizität (Risiko bei Afroamerikanern und Lateinamerikanern ↑↑)	Dyslipidämie	
Positive Familienanamnese	Übergewicht/Adipositas	
Männliches Geschlecht	Hypomagnesiämie, vor allem durch Tacrolimus ausgelöst	
Humane Leukozyten-Antigene		
Niere von verstorbenen Spendern		
Männliche Spenderniere		

Tabelle 9: Nicht-modifizierbare, modifizierbare und potenziell-modifizierbare Risikofaktoren, die bei der Entstehung von NODAT eine wichtige Rolle spielen (nach MASKEY, 2014)

Nüchternblutzucker, oraler Glukosetoleranztest und/oder HbA1c sind wichtige Parameter bei der Definition von NODAT (KDIGO, 2009). Der HbA1c muss zur Diagnose nicht herangezogen werden, da die Patienten am Anfang häufig an einer Anämie erkranken, die den HbA1c verfälschen können (MASKEY, 2014).

Ein fortschreitendes Versagen der β -Zellen, die Reduktion der Masse der β -Zellen und die verstärkte Zunahme der β -Zellen, die in die Apoptose geschickt werden, sind die wichtigsten Mechanismen bei der Entstehung von NODAT (KESIRAJU et al., 2013).

Immunsuppressiva sind hauptverantwortlich bei der Entwicklung von NODAT nach der Nierentransplantation. Die potentiellen Pathomechanismen der wichtigsten Immunsuppressiva, die NODAT auslösen können, werden in der Tabelle 10 aufgelistet.

Potentieller Pathomechanismus der wichtigsten Immunsuppressiva bei der Entstehung von NODAT		
Immunsuppressivum	Pathomechanismus	Anmerkung
Glukokortikoide	Periphere Insulinsensitivität ↓ Pankreatische Insulinproduktion und Sekretion ↓	Dosisabhängig Auswirkung bei Absetzen der Glukokortikoide ist unklar
	Hepatische Glukoneogenese ↑	Potentielle NODAT Risiko ↓ bei Steroid freier Medikation
	Der Proteinabbau zu freien Aminosäuren in der Muskulatur wird gefördert, Lipolyse	
CsA	Insulinsekretion ↓ (CsA < Tacrolimus) Insulinsynthese ↓	Dosisabhängig Diabetogener Effekt ↑ mit ↑ Steroid-Dosis
	β -Zellen Dichte ↓	Dosisabhängig, diabetogener Effekt ↑ mit ↑ Steroid-Dosis
Tacrolimus	Insulinsekretion ↓ (Tacrolimus > CsA)	Dosisabhängig
	Insulinsynthese ↓	Diabetogener Effekt ↑ durch ↑ Steroid-Dosis
Sirolimus	Periphere Insulinresistenz ↑	Diabetogenität in Kombination mit CNIs ↑
	Antwort der β -Zellen ↓	

Tabelle 10: Potentieller Pathomechanismus der wichtigsten Immunsuppressiva, die NODAT auslösen können (nach PHAM et al., 2011)

Der diabetogene Effekt der Glukokortikoide beruht auf der Insulinresistenz, einer schlechten Insulin-abhängigen Glukoseaufnahme in den peripheren Geweben und einer besseren Glukoneogenese in der Leber (MASKEY, 2014). Durch einen hemmenden Effekt auf die β -Zellen,

wird die Insulinsekretion durch die Glukokortikoide verschlechtert. Außerdem wird die Masse der Inselzellen reduziert, wodurch der Vorgang der Apoptose eingeleitet wird (KESIRAJU et al., 2013).

Das NODAT-Risiko ist in der ersten Zeit nach der Transplantation besonders groß, da zu Beginn häufig hohe Glukokortikoid-Dosen notwendig sind, um eine akute Abstoßungsreaktion zu vermeiden (KDIGO, 2009).

Die CNIs haben einen diabetogenen Effekt, der die Entstehung von NODAT verstärkt. Es liegt ein Defekt in der Insulinsekretion vor, da der NFAT in die β -Zellen eingreift. Tacrolimus unterdrückt die Insulinsekretion reversibel, indem der Arzneistoff an das FK506 bindende Protein-12 bindet und Calcineurin in der β -Zelle hemmt (MASKEY, 2014). CsA führt genauso wie Tacrolimus zu einer verringerten Insulinsekretion, jedoch entwickelt sich NODAT durch Tacrolimus häufiger (KDIGO, 2009). Der hohe Spiegel von FK506 bindendes Protein-12 in den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse könnte der Grund dafür sein, dass Tacrolimus die Insulinsekretion stärker hemmt als CsA. Daher wäre ein Ersatz von Tacrolimus durch CsA möglich (GHISDAL et al., 2012).

Die m-TOR1 spielen in der Insulin-Signalkaskade eine wichtige Rolle, da sie den Glukose-Metabolismus beeinflussen, indem sie die Insulinresistenz und Insulinsekretion verschlechtern (KESIRAJU et al., 2013). In Studien zeigt Sirolimus ein höheres NODAT-Risiko. Durch eine Kombination mit CNIs wird dieses Risiko verstärkt (FLECHNER et al., 2011).

Durch den Einsatz von MMF oder Azathioprin kann die Dosis von anderen Immunsuppressiva wie CNIs oder Glukokortikoiden reduziert werden, um das NODAT-Risiko herabzusetzen (PHAM et al., 2011).

Sobald mit der Therapie der Immunsuppressiva begonnen wird oder die Dosis erhöht wird, sollte ein Screening nach NODAT durchgeführt werden. Es gibt die Möglichkeit, die Dosis von Tacrolimus, CsA und der Glukokortikoide zu reduzieren (KDIGO, 2009).

Durch NODAT können Spätschäden in Form von kardiovaskulären Ereignissen, Infektionen, verschlechterter Transplantatfunktion und eine erhöhte Mortalität auftreten (MASKEY, 2014). Durch NODAT kann die Überlebensrate des Patienten stark reduziert werden. Daher ist es wichtig, regelmäßig den Blutglukose-Spiegel und das Lipidprofil zu kontrollieren. Weiters sollte auf eine Mikroalbuminurie und andere Komorbiditäten geachtet werden. Es wird eine regelmäßige Messung des Nüchternblutzuckers und die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests empfohlen (KHONG et al., 2014).

1.1.5.6. Dyslipidämie

Von einer Dyslipidämie spricht man, wenn das LDL-Cholesterin ≥ 100 mg/dL und/oder die Nüchtern-Triglyceridwerte ≥ 500 mg/dL betragen. Eine Messung des kompletten Lipidprofils wird am Anfang alle zwei bis drei Monate nach der Transplantation empfohlen. Sobald es zu einer Änderung in der Therapie kommt, sollte das Lipidprofil kontrolliert werden. Ansonsten wird eine jährliche Kontrolle empfohlen (KDOQUI, 2003).

Mehr als die Hälfte der nierentransplantierten Patienten entwickeln im ersten Jahr nach der Transplantation eine Dyslipidämie. Gründe dafür sind falsche Ernährung, Übergewicht, genetische Prädisposition, Proteinurie und Immunsuppressiva (KDIGO, 2009).

Vor allem die Glukokortikoide, CsA und mTORI spielen bei der Entwicklung der Dyslipidämie eine wichtige Rolle. Der potentielle Pathomechanismus dieser Immunsuppressiva wird in der Tabelle 11 angeführt.

Potentieller Pathomechanismus der Immunsuppressiva, die Dyslipidämien auslösen	
Immunsuppressivum	Pathomechanismus
Glukokortikoide	Synthese freier Fettsäuren $\uparrow$ Down-Regulation der LDL-Rezeptoren HMG-CoA-Reduktase $\uparrow$
CsA	Gallensäurenproduktion $\downarrow$
mTORI	Abbau des Apolipoproteins B100 $\downarrow$

Tabelle 11: Potentieller Pathomechanismus der wichtigsten Immunsuppressiva, die Dyslipidämie auslösen können (nach RIELLA et al., 2012)

Glukokortikoide bewirken eine verstärkte Aktivität der Acetyl-CoA-Carboxylase, eine gesteigerte Synthese von freien Fettsäuren und eine Down-Regulation der LDL-Rezeptoren. Dadurch wird die HMG-CoA-Reduktase aktiviert und die Lipoprotein-Lipase wird gehemmt (KOBASHIGAWA et al., 1997).

CsA hemmt die 26-Hydroxylase, die eine entscheidende Rolle bei der Synthese der Gallensäure spielt. Daher wird weniger Gallensäure aus Cholesterin produziert und Cholesterin wird zum Gastrointestinaltrakt transportiert (de GROEN, 1988). Eine Studie zeigt, dass Patienten, die mit CsA therapiert werden ein größeres Dyslipidämie-Risiko haben als Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden (EKBERG et al., 2009).

Bei der Therapie mit Tacrolimus muss die Dosis der Statine angepasst werden, jedoch fehlen konkrete Angaben dazu (KDIGO, 2009).

Sowohl das Gesamtcholesterin als auch die Triglyceride werden durch mTORI signifikant gehemmt, da der Abbau des Apolipoproteins B100 gehemmt wird. (KASISKE et al., 2008).

Es gibt keine Hinweise, dass MMF negativ in den Lipidstoffwechsel eingreift (RIELLA et al., 2012).

Zirkulierende Lipide binden an die extrazelluläre Matrix der Nieren, wodurch vermehrt freie Radikale gebildet werden. Dadurch wird die Produktion vasodilatierender Faktoren wie Stickstoffmonoxid verringert und die Produktion vasokonstriktorischer Faktoren wie Angiotensin II verstärkt. Die Beschaffenheit der Nierengefäße wird verschlechtert und die Niere dadurch geschädigt (CHAIT et al., 1994).

Durch einen Prozess werden die Lipide durch HDL-Rezeptoren oxidiert, wodurch sogenannte „Schaumzellen“ entstehen. Die Schaumzellen locken Monozyten aus der Blutbahn an und interagieren mit den vaskulären, endothelialen und mesangialen glatten Muskelzellen. Die Nierengefäße werden durch diesen Mechanismus zusätzlich geschädigt (SAMUELSSON et al., 1997). Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz wurde eine vermehrte Anzahl an HDL-Rezeptoren beobachtet (CHMIELEWSKI et al., 2005).

1.2. Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren

1.2.1. Hypertonie

Der erste Schritt bei der Behandlung der Hypertonie ist ein life-style change. Dabei sind Ernährungsumstellung, sportliche Aktivität, regelmäßige Gewichtskontrolle und eine Raucherentwöhnung wichtig (WADEI et al., 2010).

Jedoch reicht in den meisten Fällen ein sogenannter *life-style change* nicht aus, um den Blutdruck zu senken. Aus diesem Grund müssen Antihypertensiva eingesetzt werden, um den gewünschten Zielwert zu erreichen. Die Auswahl des Antihypertensivum hängt nicht nur von der Effektivität und der Verträglichkeit ab, sondern auch die Auswirkung auf die Nierenfunktion ist dabei zu beachten. Immunsuppressiva, kardiovaskuläre Ereignisse, Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus spielen bei der Auswahl ebenso eine wichtige Rolle (KURNATOWSKA et al., 2012).

Bei der Therapie der Hypertonie ist häufig eine Kombinationstherapie sinnvoll und notwendig, um den Blutdruck optimal zu kontrollieren. Laut den KDIGO-Guidelines soll ein Thiazid-Diuretikum mit

anderen Antihypertensiva kombiniert werden. Vor allem bei Patienten, die mit CNIs behandelt werden und die Hypertonie natriumabhängig ist, haben die Diuretika einen positiven Effekt (KDIGO, 2009). Eine Studie zeigt, dass 85 % der Patienten ein Antihypertensivum benötigen. Davon bekommen 71 % mindestens zwei Arzneimittel, um den Zielwert zu erreichen (WADEI et al., 2007).

Generell werden folgende Arzneimittel bei nierentransplantierten Patienten eingesetzt: Calcium-Canal-Blocker (CCB), Diuretika, β-Blocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACEI) und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB). Alle Arzneimittel können entweder als Monotherapeutikum oder in Kombination eingesetzt werden (WEIR et al., 2015).

In den ersten Wochen nach der Transplantation wird die Hypertonie häufig durch ein Flüssigkeitsüberangebot verursacht. Zu diesem Zeitpunkt wird eine Hypertonie am besten durch Schleifendiuretika, geringe Salzzufuhr und durch Vermeidung einer isotonischen Flüssigkeitsinfusion gesteuert. Dadurch wird die Ausscheidung von Natrium gefördert. Jedoch muss darauf geachtet werden, eine zu starke Diurese zu verhindern, damit die Transplantatfunktion nicht verschlechtert wird. Sind trotz dieser Maßnahmen die Blutdruckwerte zu hoch, kann ein CCB zur Therapie hinzugefügt werden. Die Einnahme von ACEI und ARB sollte vermieden werden, da sie zu Hyperkaliämie und zu einer schlechter werdenden Nierenfunktion führen können (WADEI et al., 2010).

Wenige Monate nach der Transplantation sollte der Fokus der Behandlung auf der Reduktion des kardiovaskulären Risikos liegen und damit eine optimale Nierenfunktion unterstützen. Ein ACEI oder ein ARB führen bei Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie und bei Patienten mit einer Proteinurie zu guten Ergebnissen. Es ist auch möglich, einen β-Blocker zur Therapie hinzuzufügen (WADEI et al., 2010).

Die CCB zählen zu den wichtigsten Antihypertensiva bei nierentransplantierten Patienten und werden daher als Standardtherapeutikum eingesetzt (PEDRAZA et al., 2014).

Durch die CNIs wird die systemische und afferente Vasokonstriktion durch die Arteriolen ausgelöst und der renale Blutfluss erhöht. Die GFR wird verstärkt, wodurch der glomeruläre Flüssigkeitsdruck und die Filtrationsfraktion ansteigen. Die CCB wirken entgegen dieser Mechanismen, die durch die CNIs ausgelöst werden. Die CCB haben einen guten Effekt auf die Nierenfunktion und den Fortbestand des Transplantats und gehören daher zu den wichtigsten blutdrucksenkenden Arzneimitteln, um eine Hypertonie nach der Transplantation zu behandeln (WADEI et al., 2010).

Man unterscheidet zwischen CCB vom Dihydropyridin-Typ wie Amlodipin und CCB vom Nicht-Dihydropyridin-Typ wie Verapamil und Diltiazem (WADEI et al., 2010).

Es ist allgemein bekannt, dass es zu einer Wechselwirkung zwischen CCB und CNIs kommt. Vor allem die CCB vom Nicht-Dihydropyridin-Typ sind von dieser Interaktion betroffen, da sie Inhibitoren des CYP3A4-Isoenzyms sind. Da die Nicht-Dihydropyridine die CYP3A4-Aktivität unterdrücken wird der Metabolismus der CNIs reduziert und die Blutspiegel der CNIs steigen an. Gegebenfalls müssen die Dosen der CNIs reduziert werden, damit keine Nebenwirkungen oder sogar toxische Wirkungen hervorgerufen werden. Wichtig dabei ist, dass die Spiegel der CNIs akribisch überwacht werden (WEIR et al., 2015).

Eine weitere Interaktion mit CCB wird durch die Grapefruit verursacht. Verantwortlich für die Wechselwirkung sind Flavonoide. Durch die Interaktion wird die Bioverfügbarkeit von anderen CYP3A4-metabolisierenden Arzneistoffen erhöht. Der CCB Felodipin ist am stärksten von dieser Interaktion betroffen. Amlodipin hat eine geringere Bioverfügbarkeit und wird daher von dieser Wechselwirkung weniger beeinflusst (WEIR et al., 2015).

Ein β -Blocker wirkt sehr effektiv bei Patienten mit bereits aufgetretenen koronaren Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz, jedoch als Vorbeugung eines Schlaganfalls zeigt der β -Blocker keine bessere Wirkung (LAW et al., 2009). Vergleicht man den β -Blocker Atenolol mit dem ACEI Quinapril, so reduziert der β -Blocker den Blutdruck signifikanter, hat aber keinen Einfluss auf eine Albuminurie (SUWELACK et al., 2003).

β -Blocker können zahlreiche unerwünschte Wirkungen wie Gewichtszunahme, Dyslipidämie und Diabetes mellitus auslösen. Diabetes mellitus wird aufgrund einer Glukoseintoleranz verursacht. Dieser diabetogene Effekt kann durch Thiazid-Diuretika verstärkt werden (ESC, 2012).

Carvedilol- ein β -Blocker der sowohl die α - als auch die β -Untereinheit hemmt- ist ein potenteres Antihypertensivum. Diabetes mellitus und Dyslipidämie wird durch Carvedilol seltener verursacht, im Vergleich zu konventionellen β -Blockern (BELL et al., 2009).

Aufgrund der kardioprotektiven und renoprotektiven Wirkung der ACEI und ARB ist der Einsatz der beiden Antihypertensiva weit verbreitet (SHIRALI et al., 2008).

Bei Patienten mit einer Proteinausscheidungsrate von ≥ 1 g/Tag wird eine Therapie mit einem ACEI oder mit einem ARB empfohlen, da die Ausscheidung der Proteine durch diese Wirkstoffe reduziert wird. Ebenso profitieren Patienten mit koronaren Herzerkrankungen und systolischer Herzinsuffizienz von einem ACEI, ARB und β -Blocker (KDIGO, 2009).

Auch wenn keine Hypertonie vorliegt, wird der Einsatz von ACEI oder ARB bei Patienten mit einer diabetischen Nephropathie und Patienten mit einer Proteinurie empfohlen. Aber auch Patienten ohne eine Proteinurie profitieren von einer Therapie, da es zu einem positiven Einfluss auf die Transplantatfunktion kommt (HILLEBRAND et al., 2009).

Der Hämoglobin-Spiegel und die GFR sowie eine Proteinurie werden durch die Therapie mit ACEI signifikant reduziert im Vergleich zu den CCB (WEIR et al., 2015).

Die ACEI sind effektiv, sicher und gut verträglich (BRAVO et al., 2008). Jedoch muss während der Therapie, vor allem in den ersten Wochen nach der Transplantation, auf eine Hyperkaliämie, Anämie und auf erhöhte Serum-Kreatinin-Spiegel geachtet werden. Werden die ACEI und die ARB gemeinsam mit CNIs eingesetzt, muss speziell auf eine Hyperkaliämie geachtet werden (WADEI et al., 2010). Es ist auch möglich, dass es zu einer hämodynamischen Wirkung auf die GFR und die Kalium-Homöostase kommt (WEIR et al., 2015).

Die **Diuretika** werden vor allem bei Patienten empfohlen, deren Blutdruck durch ein Volumenüberangebot verursacht wird. Bei einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz sind die Schleifendiuretika Mittel der Wahl (WADEI et al., 2010).

Durch die Diuretika kann es zu Störungen des Elektrolythaushalts kommen. Es kann auch eine Dyslipidämie und eine Hyperurikämie ausgelöst werden (ERDOGAN et al., 2005).

Auch Spironolakton, ein **Aldosteron-Rezeptor-Antagonist** kontrolliert effektiv eine arterielle Hypertonie (WADEI et al., 2010). LOPES et al. konnten renoprotektive Eigenschaften bei Spironolakton nachweisen (LOPES et al., 2009).

In der Tabelle 12 werden die Indikationen und unerwünschten Wirkungen der wichtigsten Antihypertensiva angeführt.

Wichtigste Antihypertensiva, die bei nierentransplantierten Patienten eingesetzt werden		
Arzneimittel-Klasse	Vorteilhafte Indikation	Unerwünschte Wirkungen
Thiazid-Diuretika	Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion Patienten mit hohem Risiko für Koronararterienerkrankung Schlaganfallprophylaxe Hyperkaliämie Ödeme	Hypomagnesiämie Hyperurikämie Hyponatriämie Dyslipidämie Glukoseintoleranz Hypokaliämie
Aldosteron- Antagonisten	Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion Nach einem MI	Hyperkaliämie
Beta-Blocker	Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion ^a Chronisch stabile Angina pectoris Nach einem MI Patienten mit hohem Risiko für Koronararterienerkrankung Supraventrikuläre Tachykardie	Hyperkaliämie Dyslipidämie Glukoseintoleranz
Angiotensin-converting enzym inhibitor ^c	Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion Nach einem MI Patienten mit hohem Risiko für Koronararterienerkrankung Schlaganfallprophylaxe Reduktion der Proteinurie Polyzythämie	Hyperkaliämie Anämie
Calzium-Kanal-Blocker	Chronisch stabile Angina pectoris Patienten mit hohem Risiko für Koronararterienerkrankung Supraventrikuläre Tachykardie	Ödeme Erhöhte CNI-Spiegel ^b Reduktion der Nierenfunktion

Tabelle 12: Indikationen der wichtigsten Antihypertensiva bei nierentransplantierten Patienten (nach KDIGO, 2009)

^a Carvedilol, Bisoprolol, Metoprolol succinat

^b Nicht-Dihydropyridin Calzium-Kanal-Blocker

^c ARB haben einen ähnlichen Effekt wie die ACEI und werden bei einer ACEI-Kontraindikation eingesetzt

1.2.2. Diabetes mellitus

Der erste Schritt bei der Behandlung von Diabetes mellitus ist ein life-style change. Dazu gehört eine Reduktion des Körpergewichts, eine Ernährungsumstellung, regelmäßige sportliche Aktivität und wenn nötig eine Raucherentwöhnung (KHONG et al., 2014).

Kann durch eine Lebensstiländerung der Blutzucker nicht optimal eingestellt werden, sollten orale Antidiabetika eingesetzt werden. Um das richtige Antidiabetikum zu wählen, sind die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels wichtig. Außerdem sollten Interaktionen mit Immunsuppressiva, Gewichtszunahme, Hypoglykämie und eine Reduktion der GFR bei der Auswahl beachtet werden (KHONG et al., 2014).

Alle oralen Antidiabetika können zur Behandlung von Diabetes mellitus beziehungsweise NODAT eingesetzt werden, ausgenommen davon sind die Sulfonylharnstoffe der ersten Generation und Metformin. Die Sulfonylharnstoffe können hypoglykämische Reaktionen auslösen und

akkumulieren (GHISDAL et al., 2012). Aufgrund des hohen Risikos für Laktatazidose sollte die Dosis von Metformin bei einer GFR < 45 ml/min/1,73 m² reduziert werden und bei einer GFR < 30 ml/min/1,73 m² empfiehlt sich ein Absetzen der Therapie (LIPSKA et al., 2011).

Insulin wird häufig bei der Therapie von Diabetes mellitus eingesetzt, da es einen protektiven Effekt auf die β -Zellen hat und das Risiko für Hyperglykämien dadurch reduziert wird (WERZOWA et al., 2015). Bei den nierentransplantierten Patienten ist die Insulinsensitivität höher und die Insulinsekretion niedriger, im Vergleich zu den Patienten in der normalen Population (HECKING et al., 2013).

Um den Blutzuckerspiegel am späten Nachmittag oder abends zu kontrollieren, ist das neutrale Protamin-Hagedorn Insulin zu bevorzugen. Neutrales Protamin-Hagedorn Insulin, Insulin glargin und Insulin detemir sind lang wirksame Insuline und können zur Kontrolle in der Nacht eingesetzt werden. Gibt es hingegen Probleme mit der Kontrolle des Spiegels zu den Mahlzeiten, empfiehlt sich kurz wirksame Insulinanaloga wie Insulin lispro oder Insulin aspart einzusetzen (KHONG et al., 2014).

Für jene Patienten, die nur einen moderat erhöhten Blutzuckerspiegel haben und ungern Insulin spritzen, ist die Behandlung mit Insulin ungeeignet (WERZOWA et al., 2015).

Zu den Inkretinen gehören das Glukose-abhängige insulinotrope Peptid (GIP) und das Glukagon-like-peptid-1 (GLP-1). Die physiologischen Wirkungen des GLP-1 führen zu einer Erhöhung der Insulin-Biosynthese und zu einer Proliferation der β -Zellen. Dadurch kommt es zu einer Abnahme des Appetits, die Magenentleerung wird verzögert, die Glukagon-Sekretion nimmt ab und die Insulinsensitivität in der Muskulatur nimmt auch ab. Das Enzym Dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) wird in den Geweben wie zum Beispiel Leber, Niere, Lunge, Lymphozyten und Gastrointestinaltrakt exprimiert und führt zu einer Inaktivierung der Inkretine GIP und GLP-1 (WERZOWA et al., 2015).

Das Prinzip der Inkretine hat man sich therapeutisch zu Nutze gemacht, daher hat man die GLP-1-Agonisten wie Liraglutid und Exenatid und die DPP-4-Inhibitoren wie Vildagliptin und Sitagliptin entwickelt.

Liraglutid kann bei nierentransplantierten Patienten eingesetzt werden, da nur ein kleiner Teil über die Niere ausgeschieden wird (JACOBSEN et al., 2009). Hingegen sollte Exenatid nur eingeschränkt eingesetzt werden, da es über glomeruläre Filtration ausgeschieden wird (LINNEBJERG et al., 2007).

Die GLP-1-Agonisten sind schlecht verträglich und führen zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, was den Einsatz bei nierentransplantierten Patienten nicht besonders attraktiv macht. Jedoch senken sie den HbA1c-Spiegel effektiver als die DPP-4-Inhibitoren (WERZOWA et al., 2015).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion können die DPP-4-Inhibitoren sicher eingesetzt werden. Jedoch muss die Dosis der DPP-4-Inhibitoren wie Vildagliptin und Sitagliptin bei reduzierter Nierenfunktion herabgesetzt werden (ARJONA FERREIRA et al., 2013).

Nach kurzer Behandlungsdauer kann der Blutzuckerspiegel durch Vildagliptin effektiv kontrolliert werden und die postprandiale Hyperglykämie wird dadurch reduziert (HAIDINGER et al., 2014). Außerdem haben die DPP-4-Inhibitoren einen protektiven Effekt auf die β -Zellen der Pankreas, und wirken sich positiv auf die Blutgefäße und das Herz aus (SCHEEN, 2013). Durch die Inaktivierung von GLP-1 konnte ein Schutz der Inselzellen nachgewiesen werden, da sie sich vor der Glukokortikoid-induzierten Apoptose schützen (ZHAO et al., 2011).

Das Interaktionspotenzial der DPP-4-Inhibitoren ist sehr gering. Es konnten keine relevanten Interaktionen mit CNIs nachgewiesen werden. Daher ist der Einsatz bei nierentransplantierten Patienten durchaus sinnvoll und sicher (WERZOWA et al., 2015).

Das Hypoglykämie-Risiko ist bei DPP-4-Inhibitoren geringer im Vergleich zu den GLP-1-Agonisten (BROWN et al., 2012). Generell haben alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ II ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis. Eine Metaanalyse hat jedoch kein erhöhtes Pankreatitisrisiko bei der Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren gezeigt (MONAMI et al., 2014).

Pioglitazon als Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR- γ) Agonist stellt eine weitere Behandlungsmöglichkeit bei Diabetes mellitus dar. Es zeigt gute Ergebnisse bei Patienten mit einer erhöhten Insulinsensitivität. Jedoch kann es durch PPAR- γ -Agonisten zu zahlreichen unerwünschten Wirkungen wie Gewichtszunahme, Osteoporose, Blasenkrebs und zu einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen kommen (HAIDINGER et al., 2014).

Als Mittel der ersten Wahl werden Insulinsekretagoga, wie Sulfonylharnstoffe und Glinide empfohlen. Die Glinide wie Repaglinid und Nateglinid können besonders sicher bei Nierentransplantierten eingesetzt werden, da es zu keinen Wechselwirkungen mit den CNIs kommt und keine renale und oder hepatische Toxizität vorliegt (KHONG et al., 2014).

Die wichtigsten Antidiabetika und deren unerwünschte Wirkungen werden in der Tabelle 13 zusammengefasst.

Die wichtigsten Antidiabetika, die bei nierentransplantierten Patienten eingesetzt werden			
Arzneimittelklasse	Arzneistoff	Dosisanpassung	Unerwünschte Wirkungen
Sulfonylharnstoffe (2. Generation)	Glipizid	/	Hypoglykämie
	Gliclazid	/	
	Glibenclamid	Vermeiden wenn GFR < 50 mL/min/1,73 m ²	
	Glimepirid Gliquidon	Start mit 1 mg/Tag /	
α-Glukosidase-Inhibitoren	Acarbose	Vermeiden wenn Serum-Kreatinin ≥ 2,0 mg/dL	Gastrointestinale Nebenwirkungen
Biguanide	Metformin	Kontraindiziert wenn SrCr >1,5 mg/dL (Männer), SrCr >1,4 mg/dL (Frauen)	Laktatazidose
Glinide	Repaglinid	Start mit 0,5 mg zu den Mahlzeiten wenn GFR < 40 mL/min/1,73 m ²	/
	Nateglinid	/	
PPAR-γ-Agonisten	Pioglitazon	/	Ödeme, Herzinsuffizienz
GLP-1-Agonisten	Exenatid	Vermeiden wenn GFR < 30 mL/min/1,73 m ²	/
DPP-4-Inhibitoren	Sitagliptin	50% ↓ wenn GFR 30-50 mL/min/1,73 m ² 75% ↓ wenn GFR < 30 mL/min/1,73 m ²	/
	Vildagliptin	Vermeiden bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz an der Hämodialyse	
Insuline	Kurz wirksame Insuline (Insulin lispro, Insulin aspart) Lang wirksame Insuline (Insulin glargin, Neutrales Protamin-Hagedorn Insulin)		Hypoglykämie

Tabelle 13: Antidiabetika, die bei nierentransplantierten Patienten eingesetzt werden (nach KDIGO, 2009)

1.2.3. Dyslipidämie

Im Allgemeinen werden folgende Medikamente zur Therapie der Dyslipidämie eingesetzt: Statine, Fibrate, Nikotinsäure wie Niacin, Ezetimib und Gallensäuren-Komplexbildner. Aufgrund der guten Studienlage und der signifikanten Reduktion des LDL-Cholesterins sind die Statine Mittel der Wahl und werden daher am häufigsten eingesetzt (RIELLA et al., 2012).

Die **Statine** greifen in den Mevalonsäure-Metabolismus ein und hemmen das Enzym 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)- Reduktase, wodurch der Cholesterinspiegel gesenkt wird (KASSIMATIS et al., 2014). Das Enzym HMG-CoA-Reduktase ist wichtig bei der Cholesterin-Biosynthese. Durch die Blockade wird intrazelluläres Cholesterin in der Leber reduziert und die Expression der LDL-Rezeptoren stimuliert. Zusätzlich zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels,

werden auch die Triglyceride moderat reduziert und der HDL-Spiegel leicht erhöht (RIELLA et al., 2012).

Die Statine haben auch einen antiinflammatorischen, antioxidativen und immunmodulatorischen Effekt. Noch dazu wird die Endothelfunktion verbessert, die Blutplättchenaggregation unterdrückt und die Funktion der Stammzellen wird moduliert (KASSIMATIS et al., 2009).

Durch den antiinflammatorischen Effekt wird die Produktion proinflammatorischer Zytokine gehemmt. Transkriptionsfaktoren, die die inflammatorische und zelluläre Proliferation regulieren, werden vermindert (DICHTL et al., 2003). Die Statine hemmen auch die LDL-Oxidation und die Aktivierung der NAD(P)H Oxidase (KASSIMATIS et al., 2014).

Durch den immunmodulatorischen Effekt wird die Aktivierung der T-Zellen und Monozyten gehemmt und die Expression der Interferon γ -induzierten MHC Klasse II reduziert (KWAK et al., 2000).

Bei der Therapie mit Statinen kann es zu Muskelschmerzen und zu einer Myopathie kommen. Im schlimmsten Fall kann eine Rhabdomyolyse eintreten (RIELLA et al., 2012). Myositis tritt bei Patienten, die mit Simvastatin 80 mg/Tag therapiert werden häufiger auf als bei Patienten, die mit Simvastatin 20 mg/Tag behandelt werden. Rhabdomyolyse tritt nur bei Patienten auf, die mit dem höher dosierten Simvastatin behandelt werden (ARMITAGE et al., 2010).

Treten während der Therapie mit Statinen die oben erwähnten unerwünschten Wirkungen auf, sollte die Dosis reduziert oder wenn nötig ein anderes Statin eingesetzt werden. In manchen Fällen ist es nötig das Statin abzusetzen und stattdessen mit Ezetimib zu therapieren (RIELLA et al., 2012).

Die Statine Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin werden über CYP3A4 metabolisiert. Es kann zu Interaktionen mit anderen Arzneistoffen kommen, die das CYP3A4 hemmen, wodurch die Spiegel der Statine erhöht werden. Daher können unerwünschte oder sogar toxische Wirkungen durch die Statine ausgelöst werden (RIELLA et al., 2012).

Die wichtigsten CYP3A4-Inhibitoren werden in der Tabelle 14 zusammengefasst.

CYP3A4-Inhibitoren

Amiodaron

CsA

Gemfibrozil

Grapefruit

Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin)

CCB vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (Diltiazem, Verapamil)

Antimykotika (Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol)

Tabelle 14: Wichtige CYP3A4-Inhibitoren (nach RIELLA et al., 2012)

Pravastatin, Fluvastatin und Rosuvastatin werden nicht über CYP3A4 metabolisiert und haben daher ein geringeres Interaktionspotenzial (NEUVONEN et al., 2006).

Die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren senken den LDL-Cholesterinspiegel effektiv. Eine Studie zeigt, dass Statine das Risiko für KHK-Ereignisse und MI um ungefähr 21,5 % reduziert (TONELLI et al., 2014). Fluvastatin (40-80 mg/Tag) reduziert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und MI um 35 % (HOLDAAS et al., 2003).

In der Tabelle 15 wird die Reduktion des LDL-Cholesterins (%) in Abhängigkeit zu der Dosis und Art des Statins dargestellt.

Reduktion des LDL-Cholesterins in Abhängigkeit von der Dosis und Art des Statins						
Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	LDL-Cholesterin↓
/	40 mg	20 mg	20 mg	/	10 mg	30 %
10 mg	80 mg	40 mg	40 mg	/	20 mg	38 %
20 mg	/	80 mg	80 mg	5 mg	40 mg	41 %
40 mg	/	/	/	10 mg	80 mg	47 %
80 mg	/	/	/	20 mg	/	55 %
/	/	/	/	40 mg	/	63 %

Tabelle 15: Reduktion des LDL-Cholesterins (%) in Abhängigkeit von der Dosis und Art des Statins (nach RIELLA et al., 2012)

Der Einsatz von Pravastatin und Fluvastatin wird bei Patienten mit moderat erhöhtem LDL-Cholesterin und bei Patienten mit geringerem kardiovaskulärem Risiko empfohlen. Da die nierentransplantierten Patienten eine kardiovaskuläre Risikopopulation darstellen, ist Atorvastatin für diese Patientengruppe effektiver. Außerdem ist Atorvastatin mit Tacrolimus gut verträglich und kann eine Proteinurie reduzieren (BAIGENT et al., 2010).

Es gibt Hinweise, dass Rosuvastatin das Risiko einer Proteinurie erhöht und die Nierenfunktion negativ beeinflusst. Daher sollte die geringste Dosis (5 mg/Tag) eingesetzt werden oder wenn möglich vermieden werden, weil es zu wenig Daten mit nierentransplantierten Patienten gibt (RIELLA et al., 2012).

Der Einsatz von **Fibraten** wird bei hohen Triglyceridspiegeln (≥ 500 mg/dL) empfohlen, um eine Hyperlipidämie zu behandeln und das Risiko einer Pankreatitis zu reduzieren (KASISKE et al., 2004).

Fibrate können erhöhte Triglyceride signifikant reduzieren, jedoch kann es während der Therapie zu einer Erhöhung des Serum-Kreatinins und zu einer Myositis, vor allem in Kombination mit Statinen, kommen. Da Fenofibrat vorwiegend über die Niere ausgeschieden wird, ist eine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz notwendig. Daher wird bei der Therapie mit Fibraten Gemfibrozil empfohlen (RIELLA et al., 2012).

Auswirkung der Lipidsenker auf das LDL-Cholesterin, das HDL-Cholesterin und die Triglyceride wird in der Tabelle 16 dargestellt.

Auswirkung der Lipidsenker auf das Lipidprofil			
Arzneistoff	LDL-Cholesterin	HDL-Cholesterin	Triglyceride
Statine	↓ ↓ ↓	↑	↓ ↓
Fibrate	↓ ↓	↑ ↑	↓ ↓ ↓
Gallensäuren-Komplexbildner	↓ ↓	↔	↓ ↓
Nikotinsäure	↓ ↓	↑ ↑	↓ ↓
Ezetimib	↓ ↓	↔	↔

Tabelle 16: Auswirkung der Lipidsenker auf das Lipidprofil (nach SHIRALI et al., 2008)

In der Tabelle 17 werden die wichtigsten Lipidsenker angeführt, die bei nierentransplantierten Patienten eingesetzt werden.

Die wichtigsten Lipidsenker, die bei nierentransplantierten Patienten eingesetzt werden		
Arzneistoff	Typische Dosierung	Unerwünschte Wirkungen/ Wechselwirkungen
Statine		
Atorvastatin	10-80 mg/Tag	Kopfschmerzen, Übelkeit,
Fluvastatin	20-80 mg/Tag	Schlafstörungen;
	Präparat mit verzögerter Freisetzung (=80 mg/Tag)	Erhöhung der hepatozellulären Enzyme und der alkalischen Phosphatase;
Lovastatin	20-80 mg/Tag	Muskelschmerzen, Rhabdomyolyse
Pravastatin	10-80 mg/Tag	vor allem in Zusammenhang mit Gemfibrozil und CsA;
Rosuvastatin	5-40 mg/Tag	Statine können den Digitoxin-Spiegel und deren Metabolismus beeinflussen;
Simvastatin	10-80 mg/Tag	
Fibrate		
Gemfibrozil	2x täglich 600 mg	Hautausschlag, gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit,
Fenofibrat	Nanokristall 145 mg/Tag Mikronisiert 160-200 mg/Tag	Vollegefühl, Krämpfe), Muskelschmerzen; Reduziert CsA-Spiegel; Vermeiden bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min/1,73 m ²
Cholesterinwiederaufnahmehemmer		
Ezetimib	10 mg/Tag	In Kombination mit Statinen werden Transaminasen erhöht;

Tabelle 17: Wichtige Lipidsenker, die bei nierentransplantierten Patienten eingesetzt werden (nach RIELLA et al., 2012)

1.2.4. Kardioprotektive Therapie

Die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität wird bei nierentransplantierten Patienten durch eine kardioprotektive Therapie reduziert. Das Überleben des Patienten wird verlängert, da die Transplantatfunktion verbessert wird (ACIKEL et al., 2008).

Der **Thrombozytenaggregationshemmer Aspirin** wirkt effektiv und spielt sowohl in der Primärprophylaxe als auch in der Sekundärprophylaxe eine wichtige Rolle (ACIKEL et al., 2008). Aspirin wird im Magen und im oberen Dünndarm resorbiert und führt zu einer irreversiblen Acetylierung der Cyclooxygenase, wodurch die Thrombozytenaggregation gehemmt wird. Den kernlosen Thrombozyten ist es nicht mehr möglich die Cyclooxygenase neu zu synthetisieren, wodurch die Thromboxan A₂-Synthese für die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten gehemmt wird (AKTORIES et al., 2009).

Da Aspirin einen ausgezeichneten kardioprotektiven Effekt hat führt es zu einer Verbesserung der Transplantatfunktion, wodurch das Überleben des Transplantats verlängert wird (GROTZ et al., 2004).

Jedoch ist darauf zu achten, dass es durch Aspirin zu starken gastrointestinalen Blutungen kommen kann, auf die man bei nierentransplantierten Patienten unbedingt achten sollte. Eine Ursache dafür ist der negative Einfluss auf die Hämostase, die zur Plättchendysfunktion, Endotheldysfunktion, und Anämie führt (JUBELIRER, 1985).

Renale Prostaglandine sind für die Aufrechterhaltung des renalen Blutflusses und der GFR verantwortlich. Allerdings kommt es durch Aspirin zu einer Inhibition der Prostaglandin-Synthese, wodurch es zu einer Schädigung der Nierenfunktion kommen kann (BAIGENT et al., 2005). Es gibt Studien die zeigen, dass Aspirin mit einer reversiblen Reduktion der GFR in Zusammenhang steht (KIMBERLY et al., 1977). Jedoch gibt es neuere Studien, die dieses Risiko nicht bestätigen, wenn ein niedrig dosiertes Aspirin (<325 mg/Tag) eingesetzt wird (REXRODE et al., 2001).

Ein weiterer Wirkstoff, der eingesetzt werden kann, ist **Clopidogrel** und gehört zur Gruppe der Thienopyridine. Clopidogrel ist ein „Pro-Drug“ und wird hepatisch aktiviert. Der aktive Metabolit hemmt irreversibel den thrombozytären ADP-Rezeptor. Dadurch kommt es zu einer Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation (AKTORIES et al., 2009).

Die P2Y12-Inhibitoren wie **Prasugrel und Ticagrelor** werden gemeinsam mit Aspirin (duale Plättchenblockade) nach einem MI eingesetzt (ESC, 2012).

Dipyridamol wird in Kombination mit Aspirin bei Patienten mit cAVK-Ereignissen eingesetzt. Durch Dipyridamol wird die Konzentration von Adenosin in den Erythrozyten erhöht. Dadurch wird die cAMP-abhängige Thrombozytenfunktion gehemmt, das über A2-Rezeptoren vermittelt wird (AKTORIES et al., 2009).

1.2.5. Empfehlungen relevanter Behandlungsleitlinien

In der folgenden Tabelle 18 werden die Behandlungsleitlinien zur kardioprotektiven Therapie nach kardiovaskulären Ereignissen angeführt.

Behandlungsleitlinien der kardioprotektiven Therapie nach kardiovaskulären Ereignissen			
	Arzneistoff	Indikation	Leitlinie
KHK-Ereignisse			
<i>Kardioprotektive Therapie</i>	Aspirin mit Prasugrel oder Ticagrelor	Ersten 12 Monate nach einem MI	ESC, 2012
	Aspirin mit Clopidogrel	Ersten 12 Monate nach einem MI (wenn Prasugrel oder Ticagrelor kontraindiziert sind)	ESC, 2012
	Aspirin	Sekundärprophylaxe nach den 12 Monaten	ESC, 2012
cAVK-Ereignisse			
<i>Kardioprotektive Therapie</i>	Dipyridamol und Aspirin	Sekundärprophylaxe	ESC, 2012
	Clopidogrel	Sekundärprophylaxe	ESC, 2012
	Aspirin	Sekundärprophylaxe (bei Kontraindikation von Dipyridamol)	ESC, 2012
pAVK-Ereignisse			
<i>Kardioprotektive Therapie</i>	Aspirin	Sekundärprophylaxe	ESC, 2011

Tabelle 18: Behandlungsleitlinien der kardioprotektiven Therapie nach kardiovaskulären Ereignissen (nach ESC, 2012, ESC, 2011)

Studien zeigen, dass die Therapie mit Prasugrel oder Ticagrelor effektiver ist als die Therapie mit Clopidogrel. Jedoch treten mit Prasugrel verstärkt Blutungen auf, als mit Ticagrelor und Clopidogrel (WIVIOtt et al., 2007). Nach Abschluss der dualen Therapie sollten alle nierentransplantierten Patienten mit Aspirin weiter behandelt werden. Aspirin reduziert das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall und MI, wodurch die Mortalität der Patienten um 10 % reduziert wird (BAIGENT et al., 2009). Bei der Therapie mit Aspirin wird eine geringe Dosierung empfohlen (SHIRALI et al., 2008). Laut den KDIGO-Guidelines wird eine Dosierung zwischen 65 und 100 mg/Tag empfohlen (KDIGO, 2009).

In der cAVK-Population sollte eine Therapie mit Clopidogrel und Aspirin vermieden werden, da das Blutungs-Risiko zu hoch ist (ESC, 2012).

Liegt eine Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten vor, begleitet von einer KHK sollte eine Therapie mit einem β -Blocker in Erwägung gezogen werden (ESC, 2011). β -Blocker können den myokardialen Sauerstoffverbrauch reduzieren, wodurch der Blutdruck, die Herzfrequenz und Kontraktilität gesenkt werden (ESC, 2015).

Bei allen Patienten wird in der Sekundärprophylaxe ein Statin empfohlen, da die Statine die Mortalität und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren (ESC, 2012).

1.2.6. Suboptimales Risikofaktormanagement bei NTX-Patienten

Bei annähernd 40 % der nierentransplantierten Patienten tritt drei Jahre nach der Transplantation ein kardiovaskuläres Ereignis auf (JACOBS et al., 2013).

Kardiovaskuläre Ereignisse treten bei nierentransplantierten Patienten viel häufiger auf, als in der normalen Population. Gründe dafür sind einerseits traditionelle Risikofaktoren wie Übergewicht, Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie und Dyslipidämie und andererseits Risikofaktoren, die in der normalen Population nicht vorkommen wie Infektionen, Abstoßungsreaktionen und Therapie mit Immunsuppressiva (OJO, 2006). Eine reduzierte Nierenfunktion spielt bei der Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen auch eine wichtige Rolle (MATSUSHITA et al., 2010).

Daher müssen die Risikofaktoren Diabetes mellitus, Hypertonie und Dyslipidämie konsequent und effektiv behandelt werden. Außerdem ist bei den Patienten eine regelmäßige sportliche Aktivität sehr wichtig, damit das Körpergewicht so gut wie möglich kontrolliert wird (PILMORE et al., 2011). Die Therapie mit Arzneimitteln, die kardiovaskuläre Risikofaktoren reduzieren, gestaltet sich als schwierig, da die Patienten viele andere Medikamente wie zum Beispiel Immunsuppressiva, Virusstatika und Protonenpumpenhemmer einnehmen. Weiter Probleme bei der Therapie sind Adhärenz, Wechselwirkungen und Verträglichkeit (CARPENTER et al., 2012).

Die FAVORIT-Studie zeigt, dass ein Drittel der Patienten den Zielblutdruck (< 130/80 mm Hg) nicht erreichen. Jeder fünfte Patient in dieser Studie hat ein erhöhtes LDL-Cholesterin. Ein Drittel der Patienten wird mit keinem Thrombozytenaggregationshemmer therapiert, obwohl sie schon ein kardiovaskuläres Ereignis hatten (CARPENTER et al., 2012).

Eine Studie zeigt, dass 86 % aller nierentransplantierten Patienten eine Therapie mit einem Antihypertensivum bekommt. Demnach werden β -Blocker und CCB am häufigsten verschrieben. 60 % der Patienten mit Diabetes mellitus und kardiovaskulären Ereignissen wurden mit Aspirin therapiert und die Hälfte dieser Patienten wurde mit einem Statin behandelt (GASTON et al., 2009).

Um das kardiovaskuläre Risiko abzuschätzen, muss bei nierentransplantierten Patienten auf mehr Faktoren geachtet werden als bei Patienten in der normalen Population. Wichtig für die Abschätzung ist das Alter, koronare Herzerkrankungen, das LDL-Cholesterin, Kreatinin, die Anzahl an Transplantationen, die Zeit an der Dialyse und Tabakabhängigkeit (SOVERI et al., 2012).

Das kardiovaskuläre Risiko der nierentransplantierten Patienten ist zwar höher als in der normalen Population aber geringer, als im Vergleich zu den Patienten an der HD (GILLIS et al.,

2014). Durch die Nierentransplantation wird das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu den Patienten, die auf der Warteliste für ein Organ stehen stark reduziert (FOLEY et al., 2007). Bei 25-65 % der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz treten kardiovaskuläre Ereignisse auf. Bei Dialysepatienten wird dieses Risiko 20-40 fach erhöht, im Vergleich zur normalen und gesunden Population (YILDIZ et al., 2013). Ursachen für das erhöhte Risiko in der Dialysepopulation sind Anämie, unkontrollierte arterielle Hypertonie, Hyperinsulinämie, oxidativer Stress und Verschlechterung der Lipide (GARCIA-LOPEZ et al., 2007).

Patienten mit einer PD haben ein höheres kardiovaskuläres Risiko als die Patienten mit einer HD (HARMANKAYA et al., 2015). Eine Studie zeigt, dass Patienten während einer PD ein höheres Risiko für Dyslipidämie und Hyperinsulinämie haben (BAKRIS, 2012). Das metabolische Syndrom tritt bei HD-Patienten zu ungefähr 40 % und bei PD-Patienten zu ungefähr 60 % auf. Bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom treten kardiovaskuläre Ereignisse häufiger auf (LI et al., 2009).

Nach einer Transplantation kommt es bei mehr als 86 % der Patienten zu einer Verbesserung der linksventrikulären systolischen Funktion, die im Zusammenhang mit einer verbesserten Herzfunktion steht (WALI et al., 2005). Bei den nierentransplantierten Patienten wird das Risiko einer systolischen Herzinsuffizienz im Vergleich zu den Dialyse-Patienten reduziert (MEIER-KRIESCHE et al., 2004).

2. Ziele der Arbeit

Die Ziele der Arbeit waren die Beurteilung und Erhebung der Arzneimittel-Therapie, sowie die Beurteilung der Guideline-Konformität bei nierentransplantierten Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen. Auf folgende zwei Schwerpunkte wurden genauer eingegangen:

- Intensität und qualitative Analyse der Verschreibungen von relevanten und ausgewählten Arzneimittel-Gruppen zur kardiovaskulären Therapie
- Beurteilung der Guideline-Konformität nach dem kardiovaskulären Ereignis

3. Methodik

Die Arbeit wurde im Rahmen der Studie „Arzneimittel-Therapie und Guideline-Konformität bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen nach Nierentransplantation“ verfasst. Die Studie wurde von Oktober 2015 bis März 2016 an der Ambulanz für Nierentransplantation, Universitätsklinik für Innere Medizin 3, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, des Allgemeinen Krankenhauses der Stadt Wien durchgeführt.

Die Studie ist eine retrospektive Querschnittsstudie. Mit Hilfe der Datenbank des AKH Wien wurde die Anzahl an Patienten ermittelt, die nach der Nierentransplantation ein kardiovaskuläres Ereignis hatten. Insgesamt 1.426 Patienten wurden zwischen 01.01.2000 und 31.12.2011 transplantiert. Zwischen 01.01.2001 und 31.12.2013 ist bei den Patienten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten.

Als kardiovaskuläre Ereignisse wurden ein KHK-, pAVK- und ein cAVK-Ereignis eingeschlossen. In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die nach der Transplantation mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis hatten. Alle Patienten mit unvollständigen oder fehlenden Daten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Dazu zählen auch verstorbene Patienten oder Patienten, die in Ihre ursprünglichen Krankenhäuser verlegt wurden.

Durchführung der Datenerhebung:

Die Sammlung der Daten aus allen ambulanten Nachbehandlungen wurden in den Monaten November und Dezember 2015 durchgeführt. Relevante Arzneimittel wurden auf Wirkstoffbasis aus den Aufzeichnungen extrahiert. Diese umfassten Wirkstoffe zur Blutdruck-Therapie, Dyslipidämie-Therapie, Diabetes-mellitus-Therapie und kardioprotektiven Therapie wie Thrombozytenaggregationshemmer.

Insgesamt wurden die Daten zu drei verschiedenen Zeitpunkten erhoben (siehe Abbildung 3):

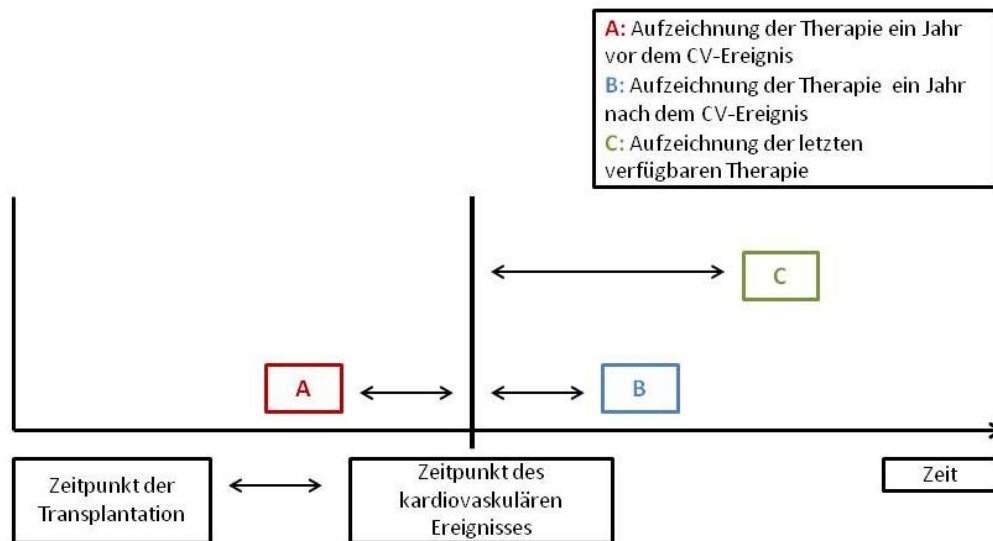


Abbildung 3: Zeitpunkte, an denen die Therapie erhoben wurde

Klassifizierung der Grunderkrankungen:

Die Grunderkrankungen wurden nach den fünf PRD Gruppen (ERA-EDTA) eingeteilt (siehe Tabelle 2).

Beurteilung der Arzneimittel-Therapie:

Die Analyse der Patienten erfolgte in den einzelnen Gruppen (KHK-, pAVK- und cAVK-Gruppe) getrennt. Die Medikation wurde zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B verglichen, um festzustellen, wie sich die Therapie mit dem kardiovaskulären Ereignis verändert hat. Nach dem kardiovaskulären Ereignis wurde die Therapie zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C verglichen. Die Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen wurden getrennt von der restlichen Population analysiert. In der Abbildung 4 ist die Aufzeichnung der Therapie dargestellt.

Wenn zwei kardiovaskuläre Ereignisse zum gleichen Zeitpunkt auftraten, hatte das KHK-Ereignis den größten Stellenwert. Nach einem KHK-Ereignis hatte ein cAVK-Ereignis die größte Bedeutung. Ein pAVK-Ereignis ist das Ereignis, mit der geringsten Bedeutung, wenn es mit einem KHK- oder cAVK-Ereignis auftritt. In diesem Fall wird zum Zeitpunkt A1 beziehungsweise B1 das schwerwiegendere Ereignis angeführt und zum Zeitpunkt A2 beziehungsweise B2 das leichtere Ereignis.

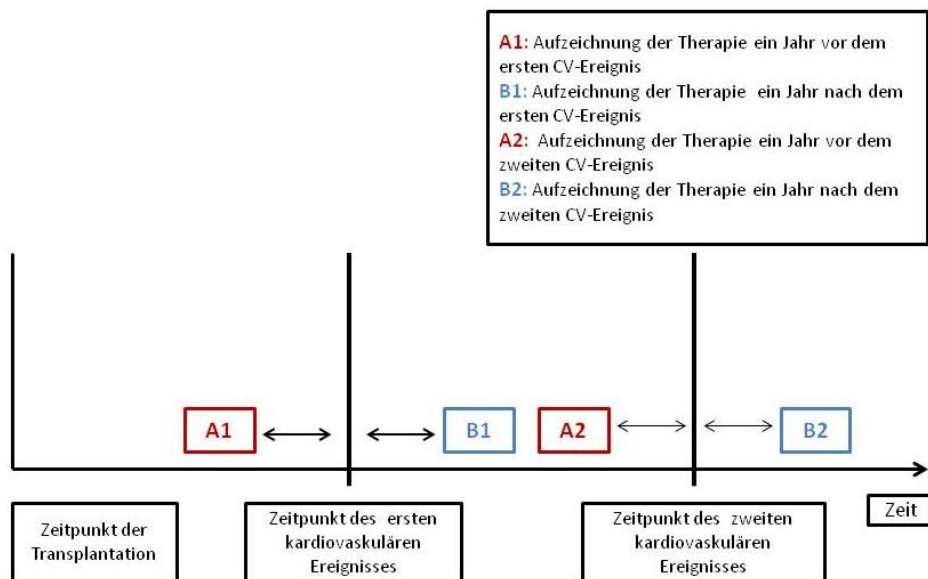


Abbildung 4: Zeitpunkte, an denen die Therapie bei Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen erhoben wurde

Beurteilung der Guideline-Konformität:

Nach dem kardiovaskulären Ereignis wurde die Guideline-Konformität bei insgesamt 69 Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis zum Zeitpunkt C beurteilt. Dazu wurden die Patienten in fünf Kategorien eingeteilt: kein Risikofaktor optimal therapiert, ein Risikofaktor optimal therapiert, zwei Risikofaktoren optimal therapiert, drei Risikofaktoren optimal therapiert und alle Risikofaktoren optimal therapiert.

Die Guideline-Konformität der Patienten wurde hinsichtlich der Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und auf Vorliegen einer kardioprotektiven Therapie beurteilt. Ein Patient gilt als guidelinekonform therapiert, wenn Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie optimal therapiert werden und eine kardioprotektive Therapie vorhanden ist. Bei Nicht-Diabetikern müssen die Risikofaktoren Hypertonie und Dyslipidämie optimal therapiert werden und eine kardioprotektive Therapie vorliegen, damit die Guideline-Konformität entspricht. Bei Diabetikern muss zusätzlich der Risikofaktor Diabetes mellitus optimal therapiert werden.

In der Tabelle 19 ist aufgelistet, welche Zielwerte erfüllt sein müssen, damit eine Guideline-Konformität vorliegt.

Relevante Labordaten wurden zeitnahe zum Beurteilungszeitpunkt aus dem Informationssystem erhoben. Aus dem Krankenhaus-Informationssystem wurden zum Zeitpunkt C folgende Labor-

Daten entnommen: HbA1c, Glukose, Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin. Die Blutdruck-Werte wurden aus den Ambulanzmappen der Patienten entnommen.

	Optimal	Nicht optimal	Leitlinie
Hypertonie	$\leq 130/80$ mmHg	$> 130/80$ mmHg	KDIGO, 2009
Diabetes mellitus	HbA1c $\leq 7,5\%$	HbA1C $> 7,5\%$	KDIGO, 2009
Dyslipidämie	Therapie mit Statin und LDL-Cholesterin < 100 mg/dL	Keine Therapie mit Statin und LDL-Cholesterin ≥ 100 mg/dL	KDIGO, 2009
Kardioprotektive Therapie	Vorhanden	Nicht vorhanden	KDIGO, 2009

Tabelle 19: Beurteilung der Guideline-Konformität anhand der Risikofaktoren

Aufgrund unvollständiger Daten konnten nicht alle Patienten miteinander verglichen werden. Daher gibt es zu jedem Zeitpunkt und bei jedem einzelnen kardiovaskulären Ereignis eine unterschiedliche Anzahl an Patienten.

Die elektronische Erfassung der Daten erfolgte durch Eintragung in Excel-Tabellen. Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Version 20 durchgeführt. Verwendet wurden entsprechend der vorliegenden Daten der Chi-Quadrat-Test und der T-Test. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% angesetzt. Bei einem P-Wert $\leq 0,05$ spricht man von einem signifikanten Ergebnis.

4. Resultate

4.1. Studienpopulation

Ausgehend von 328 Patienten hatten 25 % mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis. Durch den Ausschluss von 224 Patienten wurden 82 nierentransplantierte Patienten aus dem AKH Wien in die Studie aufgenommen. Das Patientenflussdiagramm gibt Aufschluss über den Ablauf der Rekrutierung (siehe Abbildung 5).

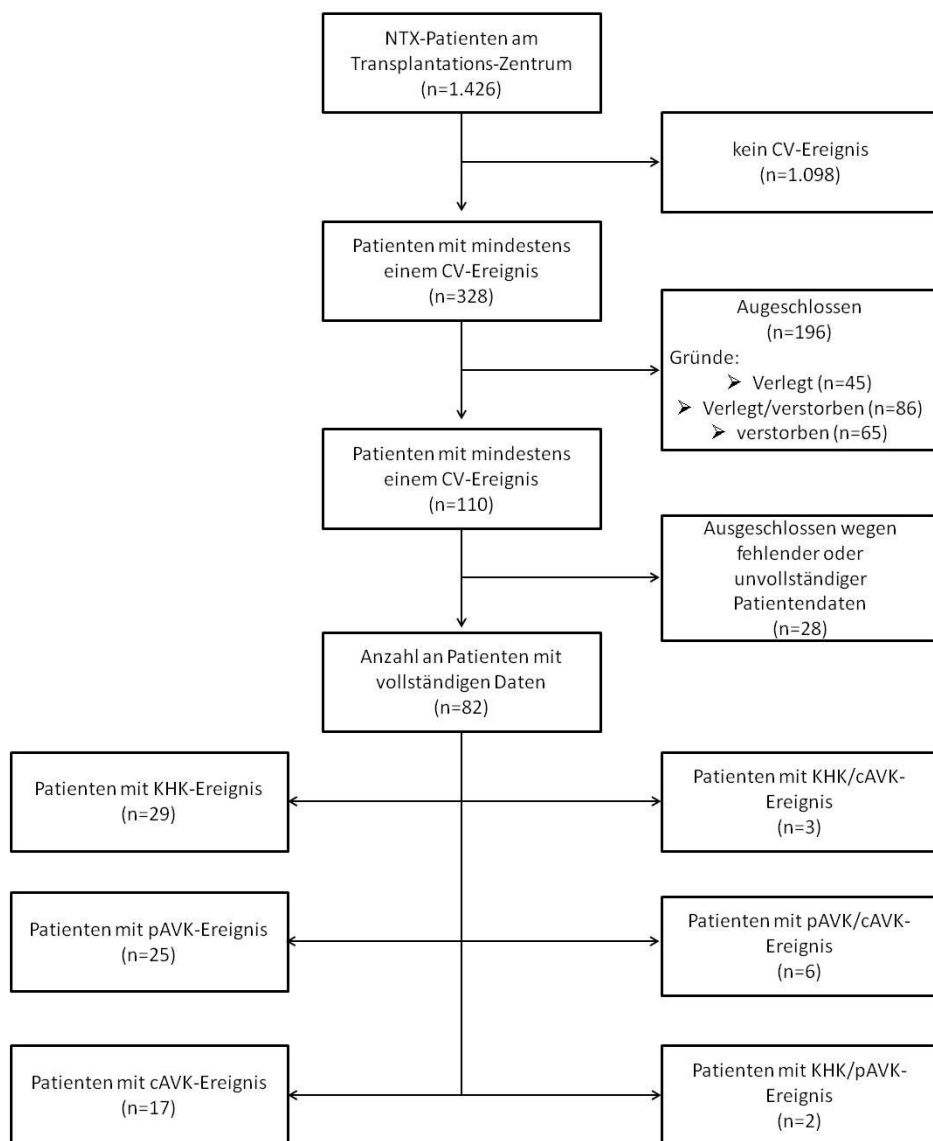


Abbildung 5: Fluss der Rekrutierung der Studienteilnehmer

Von den 82 Patienten sind 74,4 % männlich und 25,6 % weiblich. Der Altersdurchschnitt der Patienten beträgt 67,4 ($\pm 9,3$) Jahre. Der Median liegt bei 68,6 Jahre (siehe Tabelle 20).

Geschlecht und Alter der Patienten		
Geschlecht	Männlich	61 (74,4 %)
	Weiblich	21 (25,6 %)
Alter		Jahre ($\pm$ SD)
	Median	68,6
	Mittelwert	67,4 ($\pm 9,30$)
	Männer	
	Median	65,7
	Mittelwert	66,7 ($\pm 8,36$)
	Frauen	
	Median	71,4
	Mittelwert	69,3 ($\pm 10,21$)

Tabelle 20: Geschlecht und Alter der Studienteilnehmer

In der Tabelle 21 wird der zeitliche Abstand zwischen der Transplantation und dem kardiovaskulären Ereignis angeführt.

Zeitlicher Abstand zwischen Transplantation und kardiovaskulären Ereignis (Jahre)	
	MW ($\pm$ SD)
Gesamte Population	3,5 ($\pm 2,94$)
<i>KHK-Population</i>	3,4 ($\pm 2,77$)
<i>pAVK-Population</i>	2,9 ($\pm 3,07$)
<i>cAVK-Population</i>	4,3 ($\pm 2,73$)

Tabelle 21: Zeitlicher Abstand zwischen Transplantation und kardiovaskulären Ereignis

In der Abbildung 6 werden die renalen Grunderkrankungen aufgelistet. Mit 31,7 % gehören die meisten Patienten in die Kategorie III. Die glomerulären Erkrankungen kommen mit einer Häufigkeit von 23,2 % vor. Bei 4,9 % treten tubulointerstitielle Erkrankungen auf.

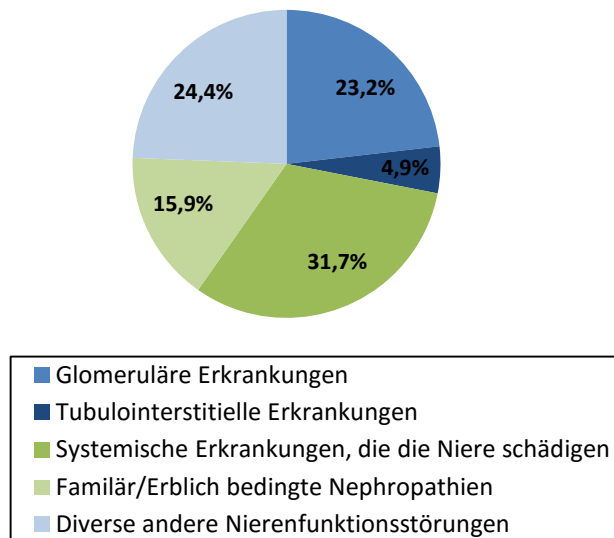


Abbildung 6: Aufteilung der Grunderkrankungen (nach ERA-EDTA)

Eine Kombination mit drei verschiedenen Immunsuppressiva wurde bei 79,3 % der Patienten eingesetzt. Mit 57,3 % wurden die meisten Patienten mit einer Kombination aus Tacrolimus, Glukokortikoiden und MMF therapiert. 19,5 % erhielten eine Dualtherapie und 1,2 % eine Monotherapie. Die eingesetzten Immunsuppressiva und deren Häufigkeiten werden in der Abbildung 7 dargestellt.

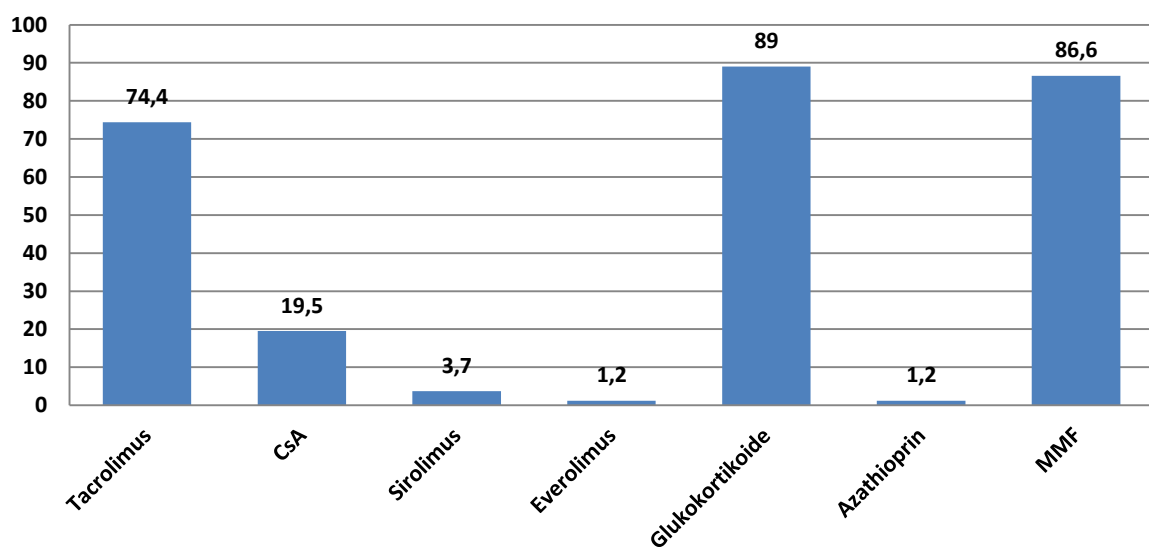


Abbildung 7: Verschreibungshäufigkeit der Immunsuppressiva

4.2. Veränderung der Therapie mit dem kardiovaskulären Ereignis

4.2.1. Veränderung der Therapie mit dem KHK-Ereignis

Im Durchschnitt wurde die Medikation der Patienten 10,2 ($\pm 4,01$) Monate vor dem kardiovaskulären Ereignis und 14,1 ($\pm 6,92$) Monate nach dem kardiovaskulären Ereignis erfasst. Der zeitliche Abstand zwischen kardiovaskulären Ereignis und Zeitpunkt C lag bei durchschnittlich 5,0 ($\pm 2,28$) Jahre.

Zu den Zeitpunkten A und B wurden 96,6 % mit mindestens einem Antihypertensivum therapiert. Zum Zeitpunkt C wurden alle Patienten mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel behandelt. Mit 32,1 % erhielt zum Zeitpunkt A die Mehrheit der Patienten eine Monotherapie. Allerdings stieg die Intensität der Therapie nach dem KHK-Ereignis an. 42,9 % der Patienten erhielten zum Zeitpunkt B eine Dualtherapie und 27,6 % erhielten zum Zeitpunkt C eine Tripeltherapie (siehe Abbildung 8).

Es gibt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Hypertonie-Therapie zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B. Jedoch wurden die Patienten nach dem KHK-Ereignis intensiver mit β -Blocker, ACEI und Diuretika therapiert. Die Therapie mit CCB hat abgenommen. Zum Zeitpunkt C wurden die Patienten intensiv mit β -Blockern, CCB, Diuretika und ACEI therapiert. Die Therapie mit CCB hat zugenommen, allerdings hat die Therapie mit β -Blocker etwas abgenommen. Zu allen Zeitpunkten wurden die ARB am wenigsten eingesetzt (siehe Tabelle 22 und 23).

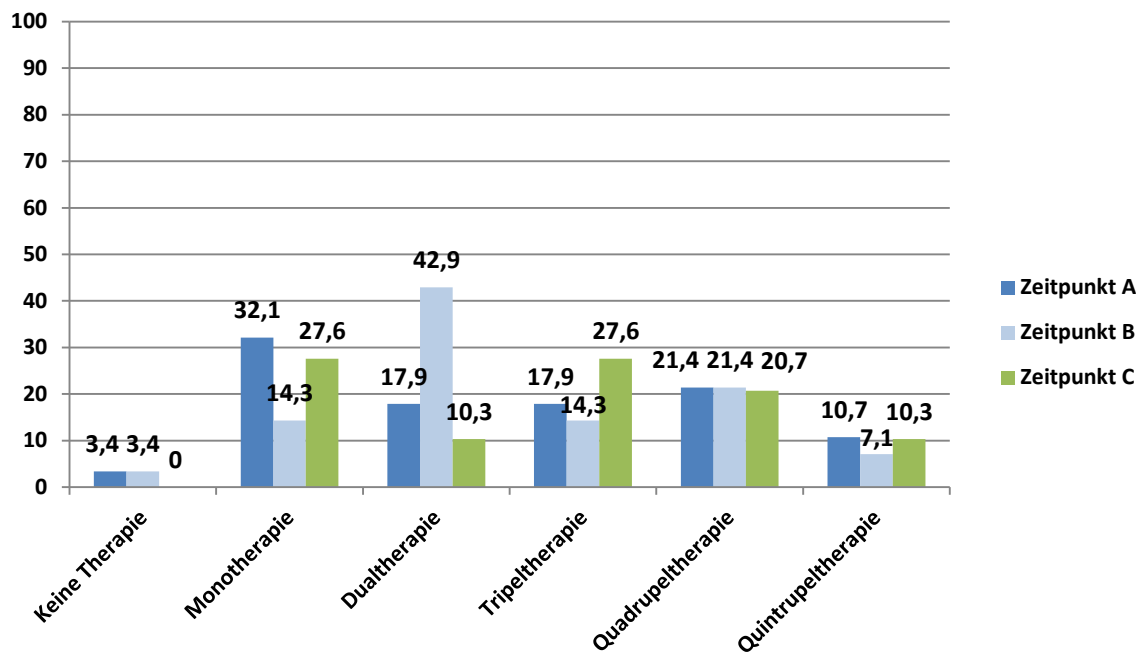


Abbildung 8: Anzahl der Antiypertensiva in der KHK-Population

48,3 % der Patienten wurden zum Zeitpunkt A mit einem Statin behandelt. Nach dem kardiovaskulären Ereignis nahm die Intensität der Statin-Therapie zu und lag bei 69 %. Zum Zeitpunkt C wurden die meisten Patienten (72,4 %) mit einem Statin behandelt (siehe Abbildung 9). Ein signifikanter Unterschied liegt nicht vor.

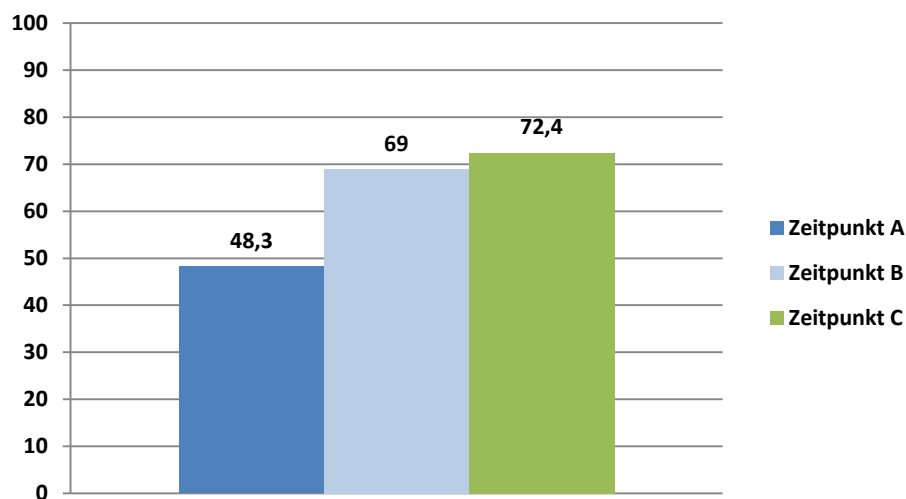


Abbildung 9: Statin-Therapie in der KHK-Population

Vor dem kardiovaskulären Ereignis erhielten lediglich 58,6 % der Patienten eine kardioprotektive Therapie (Aspirin, Aspirin/Clopidogrel und Clopidogrel). Jedoch nahm zum Zeitpunkt B die Intensität der Therapie zu, 89,7 % erhielten eine kardioprotektive Therapie. Zum Zeitpunkt C wurden die Patienten noch intensiver therapiert (siehe Abbildung 10).

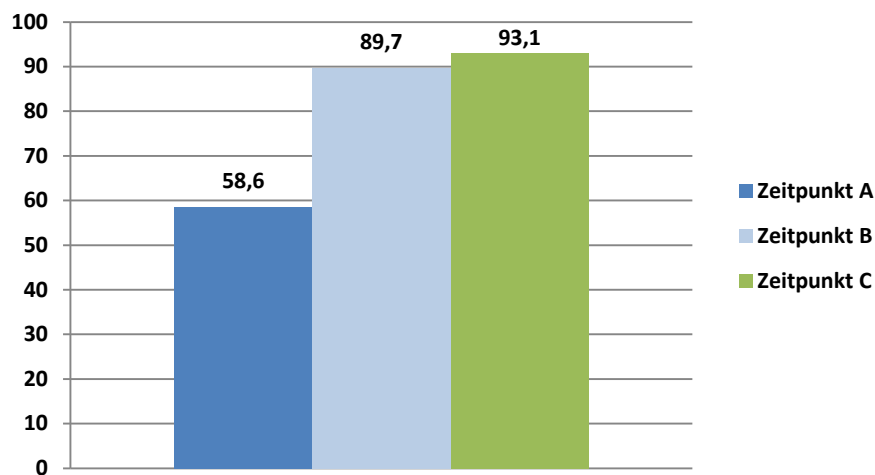


Abbildung 10: Kardioprotektive Therapie in der KHK-Population

Zum Zeitpunkt A wurde die Mehrheit der Patienten mit Aspirin therapiert. Eine duale Therapie mit Aspirin und Clopidogrel wurde am häufigsten nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Aspirin-Mono-Therapie zum Zeitpunkt A und B vor. Zum Zeitpunkt C erhielten lediglich 25,9 % eine duale Therapie. Der restliche Anteil wurde mit Aspirin behandelt. Keiner der Patienten wurde mit Clopidogrel-Mono therapiert.

In der KHK-Population sind 51,7 % der Patienten Diabetiker, dabei wurde bei 40 % der Patienten Diabetes mellitus vor der Transplantation diagnostiziert und bei 60 % nach der Transplantation. Nach dem kardiovaskulären Ereignis kommt es zu keiner wesentlichen Veränderung in der Diabetes mellitus-Therapie. Zum Zeitpunkt C wurden die Patienten intensiver mit Insulinen behandelt, im Vergleich zu den beiden anderen Zeitpunkten.

In der Tabelle 22 wird die Arzneimittel-Therapie zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B zusammengefasst. Die Medikation zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C wird in der Tabelle 23 angeführt.

KHK-Population				
	Zeitpunkt A		Zeitpunkt B	statistische Signifikanz
Anzahl der Patienten (n)	29	Anzahl der Patienten (n)	29	
<i>männlich</i>	26	<i>männlich</i>	26	
<i>weiblich</i>	3	<i>weiblich</i>	3	
	MW (±SD)		MW (±SD)	
Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Monate)	10,2 (±4,01)	Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Monate)	14,1 (±6,92)	
	MW(±SD)		MW(±SD)	
Anzahl der verordneten Wirkstoffe	12,1 (±3,27)	Anzahl der verordneten Wirkstoffe	12,6 (±3,55)	
	%		%	
Davon kardiovaskuläre Wirkstoffe	37,2	Davon kardiovaskuläre Wirkstoffe	44,4	
Antihypertensiva				
	n (%)		n (%)	
Hypertonie-Therapie	28 (96,6)	Hypertonie-Therapie	28 (96,6)	>0,05
<i>β-Blocker</i>	21 (75,0)	<i>β-Blocker</i>	24 (85,7)	>0,05
<i>CCB</i>	16 (57,1)	<i>CCB</i>	13 (46,4)	>0,05
<i>Reserveantihypertensiva</i>	11 (39,3)	<i>ACEI</i>	12 (42,9)	>0,05
<i>ACEI</i>	10 (35,7)	<i>Diuretika</i>	10 (35,7)	>0,05
<i>Diuretika</i>	8 (28,6)	<i>Reserveantihypertensiva</i>	10 (35,7)	>0,05
<i>ARB</i>	7 (25,0)	<i>ARB</i>	7 (25,0)	>0,05
Lipidsenker				
	n (%)		n (%)	
<i>Statine</i>	14 (48,3)	<i>Statine</i>	20 (69,0)	>0,05
Kardioprotektive Therapie				
	n (%)		n (%)	
Kardioprotektive Therapie	17 (58,6)	Kardioprotektive Therapie	26 (89,7)	>0,05
<i>Aspirin</i>	14 (82,4)	<i>Aspirin/Clopidogrel</i>	17 (65,4)	>0,05
<i>Aspirin/Clopidogrel</i>	3 (17,6)	<i>Aspirin</i>	9 (34,6)	0,03327*
<i>Clopidogrel</i>	0 (0)	<i>Clopidogrel</i>	0 (0)	
Antidiabetika				
	n (%)		n (%)	
Diabetes Patienten	15 (51,7)	Diabetes Patienten	15 (51,7)	>0,05
<i>Diagnose vor NTX</i>	6 (40,0)	<i>Diagnose vor NTX</i>	6 (40,0)	>0,05
<i>NODAT</i>	9 (60,0)	<i>NODAT</i>	9 (60,0)	>0,05
Diabetes Therapie	12 (80,0)	Diabetes Therapie	12 (80,0)	>0,05
<i>Insulin</i>	8 (66,7)	<i>Insulin</i>	9 (75,0)	>0,05
<i>Sulfonylharnstoffe</i>	3 (25,0)	<i>Sulfonylharnstoffe</i>	3 (25,0)	>0,05
<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	1 (8,3)	<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	0 (0)	

Tabelle 22: Medikation der Patienten in der KHK-Population zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B

* statistische Signifikanz bezieht sich auf die Therapie mit Aspirin zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B (Chi-Quadrat-Test)

KHK-Population				
	Zeitpunkt B		Zeitpunkt C	statistische Signifikanz
Anzahl der Patienten (n)	29	Anzahl der Patienten (n)	29	
<i>männlich</i>	26	<i>männlich</i>	26	
<i>weiblich</i>	3	<i>weiblich</i>	3	
	MW (±SD)		MW (±SD)	
Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Monate)	14,1 (±6,92)	Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Jahre)	5,0 (±2,28)	
	MW(±SD)		MW (±SD)	
Anzahl der verordneten Wirkstoffe	12,6 (±3,55)	Anzahl der verordneten Wirkstoffe	13,6 (±4,09)	
	%		%	
Davon kardiovaskuläre Wirkstoffe	44,4	Davon kardiovaskuläre Wirkstoffe	44,1	
Antihypertensiva				
	n (%)		n (%)	
Hypertonie-Therapie	28 (96,6)	Hypertonie-Therapie	29 (100)	>0,05
<i>β-Blocker</i>	24 (85,7)	<i>β-Blocker</i>	22 (75,9)	>0,05
<i>CCB</i>	13 (46,4)	<i>CCB</i>	17 (58,6)	>0,05
<i>ACEI</i>	12 (42,9)	<i>ACEI</i>	15 (51,7)	>0,05
<i>Diuretika</i>	10 (35,7)	<i>Diuretika</i>	14 (48,3)	>0,05
<i>Reserveantihypertensiva</i>	10 (35,7)	<i>Reserveantihypertensiva</i>	8 (27,6)	>0,05
<i>ARB</i>	7 (25,0)	<i>ARB</i>	7 (24,1)	>0,05
Lipidsenker				
	n (%)		n (%)	
<i>Statine</i>	20 (69,0)	<i>Statine</i>	21 (72,4)	>0,05
Kardioprotektive Therapie				
	n (%)		n (%)	
Kardioprotektive Therapie	26 (89,7)	Kardioprotektive Therapie	27 (93,1)	>0,5
<i>Aspirin/Clopidogrel</i>	17 (65,4)	<i>Aspirin</i>	20 (74,1)	>0,05
<i>Aspirin</i>	9 (34,6)	<i>Aspirin/Clopidogrel</i>	7 (25,9)	>0,05
<i>Clopidogrel</i>	0 (0)	<i>Clopidogrel</i>	0 (0)	
Antidiabetika				
	n (%)		n (%)	
Diabetes Patienten	15 (51,7)	Diabetes Patienten	15 (51,7)	>0,05
<i>Diagnose vor NTX</i>	6 (40,0)	<i>Diagnose vor NTX</i>	6 (40,0)	>0,05
<i>NODAT</i>	9 (60,0)	<i>NODAT</i>	9 (60,0)	>0,05
Diabetes Therapie	12 (80,0)	Diabetes Therapie	13 (86,7)	>0,05
<i>Insulin</i>	9 (75,0)	<i>Insulin</i>	13 (100)	>0,05
<i>Sulfonylharnstoffe</i>	3 (25,0)	<i>Sulfonylharnstoffe</i>	3 (23,1)	>0,05
<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	0 (0)	<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	1 (7,7)	

Tabelle 23: Medikation der Patienten in der KHK-Population zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C

4.2.2. Veränderung der Therapie mit dem pAVK-Ereignis

Im Durchschnitt wurde die Therapie 11,7 ($\pm 5,87$) Monate vor- und 14 ($\pm 7,37$) Monate nach einem pAVK-Ereignis erfasst. Zwischen Zeitpunkt C und kardiovaskulären Ereignis liegen durchschnittlich 7 ($\pm 3,03$) Jahre.

Vor dem Ereignis wurden weniger Patienten mit einem Antihypertensivum therapiert im Vergleich zum Zeitpunkt B. 96 % der Patienten wurden zum Zeitpunkt C mit einem Antihypertensivum behandelt. In allen drei Populationen erhielten die meisten Patienten eine Tripeltherapie. Zum Zeitpunkt A erhielt die Hälfte der Patienten eine Tripeltherapie und jeweils 18,8 % der Patienten eine Mono- und Quadrupeeltherapie. Eine Therapie mit fünf Antihypertensiva bekam kein Patient. Sowohl zum Zeitpunkt B als auch zum Zeitpunkt C wurden die Patienten intensiver behandelt als vor dem pAVK-Ereignis (siehe Abbildung 11).

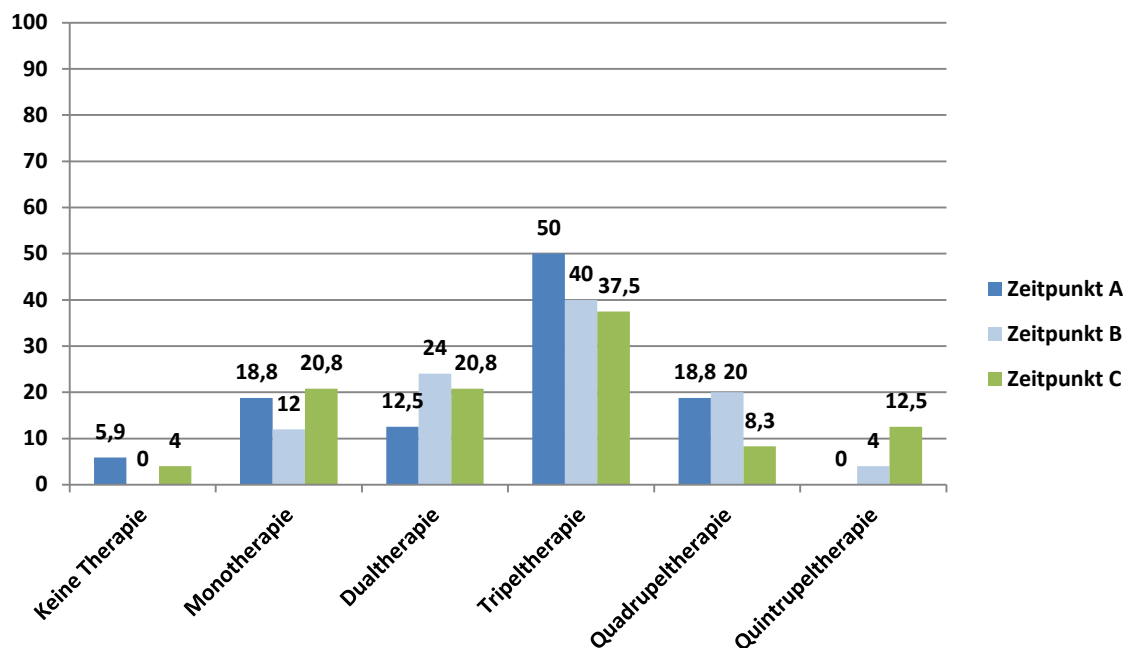


Abbildung 11: Anzahl der Antihypertensiva in der pAVK-Population

Vor dem Ereignis wurden die Patienten intensiver mit β -Blocker, ACEI, ARB und Reserveantihypertensiva therapiert. Nach dem Ereignis ließ die Intensität nach, lediglich die Therapie mit CCB und Diuretika hat zugenommen. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Allerdings hat die Therapie mit β -Blocker zum Zeitpunkt C zugenommen und

liegt bei 83,3 %. Die Intensität der Therapie zum Zeitpunkt B und C ist vergleichbar (siehe Tabelle 24 und 25).

Bezüglich der Therapie mit Statinen gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied. Lediglich 41,2 % der Patienten wurden zum Zeitpunkt A mit einem Statin therapiert. Nach dem pAVK-Ereignis ist die Therapie zurückgegangen und liegt bei 40 %. Derzeit werden ebenso 40 % der Patienten behandelt. Zwischen den Zeitpunkten B und C kam es zu keiner Verbesserung in der Therapie mit Statinen (siehe Abbildung 12).

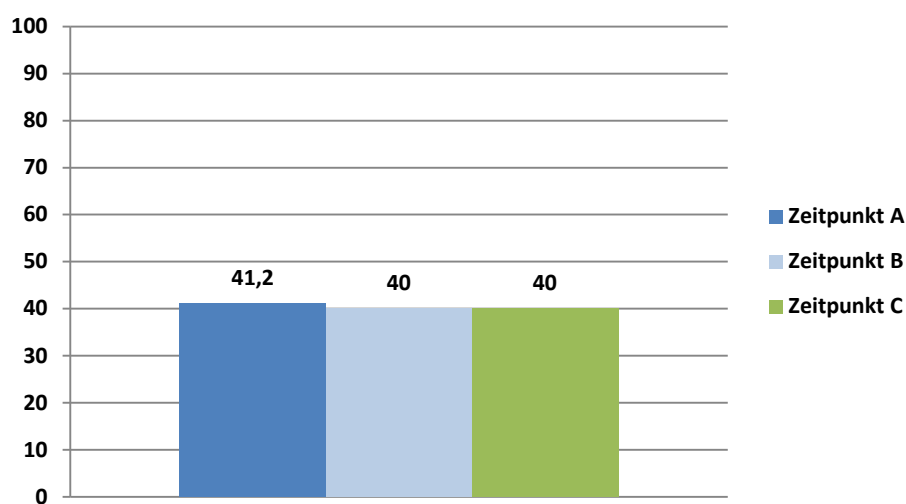


Abbildung 12: Statin-Therapie in der pAVK-Population

Vor dem pAVK-Ereignis bekamen 64,7 % eine kardioprotektive Therapie (Aspirin, Aspirin/Clopidogrel, Clopidogrel). Jedoch hat die Intensität der Behandlung nach dem kardiovaskulären Ereignis abgenommen und beträgt 56 %. Zum Zeitpunkt C wurden mit 60 % mehr Patienten therapiert als zum Zeitpunkt B (siehe Abbildung 13).

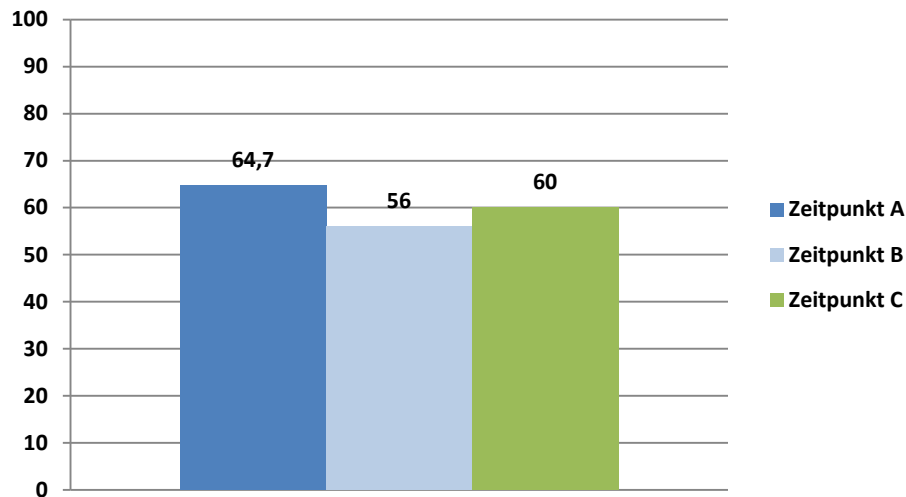


Abbildung 13: Kardioprotektive Therapie in der pAVK-Population

Zum Zeitpunkt A wurden alle Patienten mit einer kardioprotektiven Therapie mit Aspirin-Mono therapiert. 78,6 % der Patienten wurden zum Zeitpunkt B ebenfalls mit Aspirin behandelt, die restlichen 21,4 % wurden mit Aspirin und Clopidogrel therapiert. Auch zum Zeitpunkt C wurden die meisten Patienten mit einem Aspirin eingestellt. 13,3 % erhielten ein Clopidogrel (siehe Tabelle 24 und 25).

Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Therapie mit Antidiabetika zwischen den einzelnen Gruppen. Jedoch wurden vor dem Ereignis mehr Patienten mit einem Insulin therapiert, im Vergleich zum Zeitpunkt B. Zum Zeitpunkt C kam es zu einer weiteren Reduktion der Insulin-Therapie. Nach dem pAVK-Ereignis wurde zum Zeitpunkt C bei der Hälfte der Patienten ein Sulfonylharnstoff eingesetzt (siehe Abbildung 14). Kein Patient wurde mit einem DPP-4-Inhibitor therapiert.

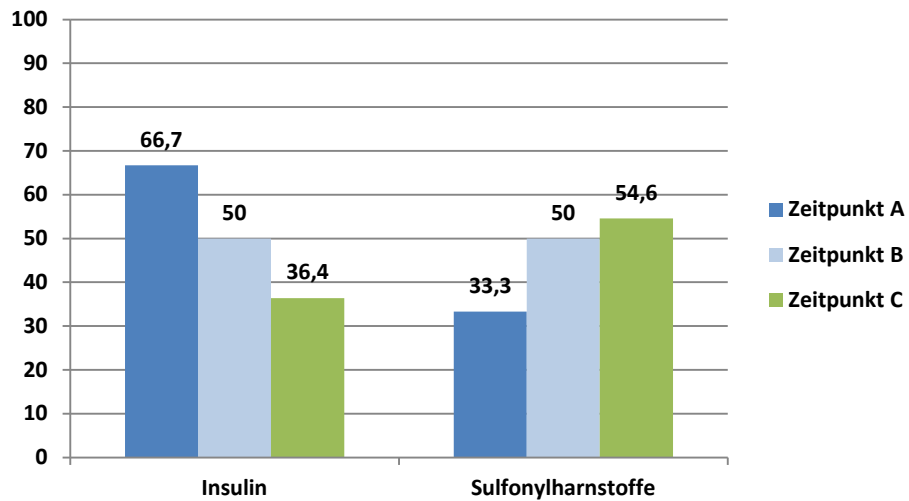


Abbildung 14: Therapie mit Antihypertensiva in der pAVK-Population

In der Tabelle 24 wird die Medikation der Patienten zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B zusammengefasst. Die Arzneimittel-Therapie zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C ist in der Tabelle 25 angeführt.

pAVK-Population				
	Zeitpunkt A		Zeitpunkt B	statistische Signifikanz
Anzahl der Patienten (n)	17	Anzahl der Patienten (n)	25	
<i>männlich</i>	12	<i>männlich</i>	19	
<i>weiblich</i>	5	<i>weiblich</i>	6	
	MW (±SD)		MW (±SD)	
Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Monate)	11,7 (±5,87)	Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Monate)	14,0 (±7,37)	
	MW(±SD)		MW(±SD)	
Anzahl der verordneten Wirkstoffe	10,1 (±3,17)	Anzahl der verordneten Wirkstoffe	10,4 (±2,30)	
	%		%	
Davon kardiovaskuläre Wirkstoffe	40,6	Davon kardiovaskuläre Wirkstoffe	40,4	
Antihypertensiva				
	n (%)		n (%)	
Hypertonie-Therapie	16 (94,1)	Hypertonie-Therapie	25 (100)	>0,05
<i>β-Blocker</i>	13 (81,3)	<i>β-Blocker</i>	18 (72,0)	>0,05
<i>CCB</i>	11 (68,8)	<i>CCB</i>	18 (72,0)	>0,05
<i>ARB</i>	7 (43,8)	<i>Diuretika</i>	9 (36,0)	>0,05
<i>ACEI</i>	6 (37,5)	<i>ACEI</i>	8 (32,0)	>0,05
<i>Reserveantihypertensiva</i>	4 (25,0)	<i>ARB</i>	8 (32,0)	>0,05
<i>Diuretika</i>	2 (12,5)	<i>Reserveantihypertensiva</i>	5 (20,0)	>0,05
Lipidsenker				
	n (%)		n (%)	
<i>Statine</i>	7 (41,2)	<i>Statine</i>	10 (40,0)	>0,05
Kardioprotektive Therapie				
	n (%)		n (%)	
Kardioprotektive Therapie	11 (64,7)	Kardioprotektive Therapie	14 (56,0)	>0,05
<i>Aspirin</i>	11 (100)	<i>Aspirin</i>	11 (78,6)	>0,05
<i>Aspirin/Clopidogrel</i>	0 (0)	<i>Aspirin/Clopidogrel</i>	3 (21,4)	
<i>Clopidogrel</i>	0 (0)	<i>Clopidogrel</i>	0 (0)	
Antidiabetika				
	n (%)		n (%)	
Diabetes Patienten	8 (47,1)	Diabetes Patienten	11 (44,0)	>0,05
<i>Diagnose vor NTX</i>	4 (50,0)	<i>Diagnose vor NTX</i>	4 (36,4)	>0,05
<i>NODAT</i>	4 (50,0)	<i>NODAT</i>	7 (63,6)	>0,05
Diabetes Therapie	6 (75,0)	Diabetes Therapie	8 (72,7)	>0,05
<i>Insulin</i>	4 (66,7)	<i>Insulin</i>	4 (50,0)	>0,05
<i>Sulfonylharnstoffe</i>	2 (33,3)	<i>Sulfonylharnstoffe</i>	4 (50,0)	>0,05
<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	0 (0)	<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	0 (0)	

Tabelle 24: Medikation der Patienten in der pAVK-Population zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B

pAVK-Population				
	Zeitpunkt B		Zeitpunkt C	statistische Signifikanz
Anzahl der Patienten (n)	25	Anzahl der Patienten (n)	25	
<i>männlich</i>	19	<i>männlich</i>	19	
<i>weiblich</i>	6	<i>weiblich</i>	6	
	MW (±SD)		MW (±SD)	
Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Monate)	14,0(±7,37)	Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Jahre)	7,0 (±3,03)	
	MW (±SD)		MW (±SD)	
Anzahl der verordneten Wirkstoffe	10,4 (±2,30)	Anzahl der verordneten Wirkstoffe	10,9 (±3,75)	
	%		%	
Davon kardiovaskuläre Wirkstoffe	40,4	Davon kardiovaskuläre Wirkstoffe	41,3	
Antihypertensiva				
	n (%)		n (%)	
Hypertonie-Therapie	25 (100)	Hypertonie-Therapie	24 (96,6)	>0,05
<i>β-Blocker</i>	18 (72,0)	<i>β-Blocker</i>	20 (83,3)	>0,05
<i>CCB</i>	18 (72,0)	<i>CCB</i>	16 (66,7)	>0,05
<i>Diuretika</i>	9 (36,0)	<i>Diuretika</i>	11 (45,8)	>0,05
<i>ACEI</i>	8 (32,0)	<i>Reserveantihypertensiva</i>	7 (29,2)	>0,05
<i>ARB</i>	8 (32,0)	<i>ARB</i>	6 (25,0)	>0,05
<i>Reserveantihypertensiva</i>	5 (20,0)	<i>ACEI</i>	6 (25,0)	>0,05
Lipidsenker				
	n (%)		n (%)	
<i>Statine</i>	10 (40,0)	<i>Statine</i>	10 (40,0)	>0,05
Kardioprotektive Therapie				
	n (%)		n (%)	
Kardioprotektive Therapie	14 (56,0)	Kardioprotektive Therapie	15 (60,0)	>0,05
<i>Aspirin</i>	11 (78,6)	<i>Aspirin</i>	11 (73,3)	>0,05
<i>Aspirin/Clopidogrel</i>	3 (21,4)	<i>Aspirin/Clopidogrel</i>	2 (13,3)	>0,05
<i>Clopidogrel</i>	0 (0)	<i>Clopidogrel</i>	2 (13,3)	
Antidiabetika				
	n (%)		n (%)	
Diabetes Patienten	11 (44,0)	Diabetes Patienten	12 (48,0)	>0,05
<i>Diagnose vor NTX</i>	4 (36,4)	<i>Diagnose vor NTX</i>	4 (33,3)	>0,05
<i>NODAT</i>	7 (63,6)	<i>NODAT</i>	8 (66,7)	>0,05
Diabetes Therapie	8 (72,7)	Diabetes Therapie	11 (91,7)	>0,05
<i>Insulin</i>	4 (50,0)	<i>Sulfonylharnstoffe</i>	6(54,6)	>0,05
<i>Sulfonylharnstoffe</i>	4 (50,0)	<i>Insulin</i>	4 (36,4)	>0,05
<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	0 (0)	<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	0 (0)	

Tabelle 25: Medikation der Patienten in der pAVK-Population zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C

4.2.3. Veränderung der Therapie mit dem cAVK-Ereignis

Zum Zeitpunkt A ist der zeitliche Abstand zwischen Medikationserfassung und Ereignis durchschnittlich 12,4 ($\pm 3,24$) Monate, zum Zeitpunkt B durchschnittlich 12,6 ($\pm 3,37$) Monate und zum Zeitpunkt C durchschnittlich 5,2 ($\pm 2,30$) Jahre.

In jeder einzelnen Gruppe wurden alle Patienten mit mindestens einem Antihypertensivum therapiert. Vor dem cAVK-Ereignis erhielt mit 29,4 % die Mehrheit der Patienten eine Tripel- und Quinrupeltherapie. Sowohl zum Zeitpunkt B als auch zum Zeitpunkt C wurden die Patienten intensiver behandelt. 35,3 % der Patienten erhielten zum Zeitpunkt B eine Quinrupeltherapie und 41,2 % der Patienten erhielten zum Zeitpunkt C eine Quadrupeltherapie (siehe Abbildung 15).

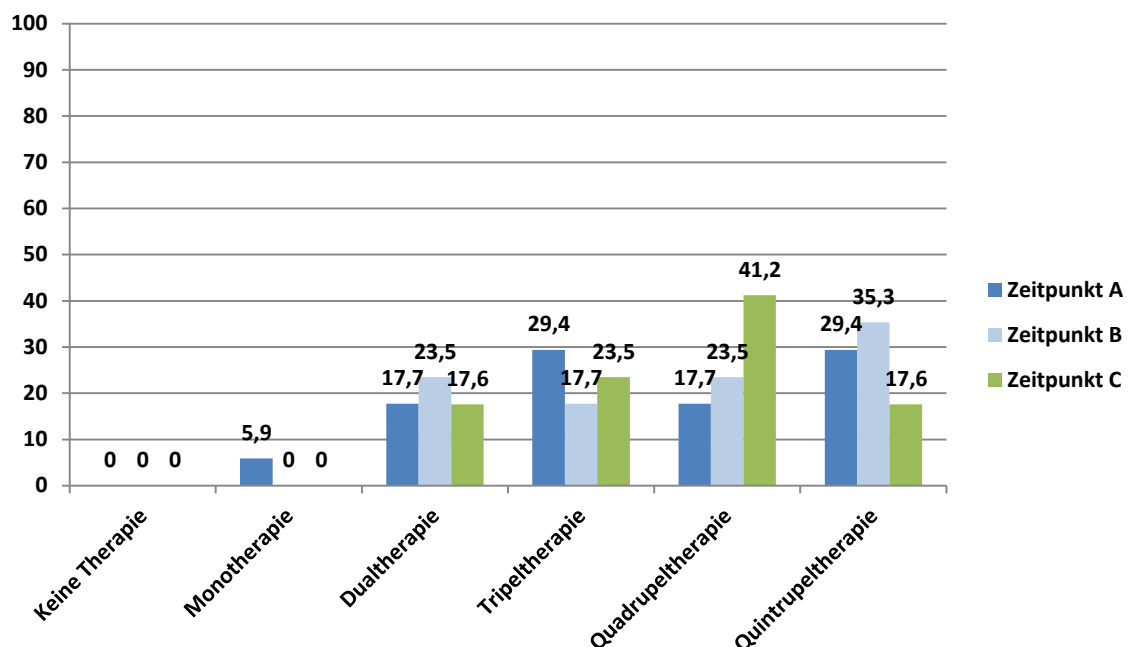


Abbildung 15: Anzahl der Antihypertensiva in der cAVK-Population

Zum Zeitpunkt B wurden die Patienten bezüglich Hypertonie-Therapie intensiver therapiert, als im Vergleich zu Zeitpunkt A. 82,4 % der Patienten erhielten einen ARB, 70,6 % einen CCB und 70,6 % einen β -Blocker. Zum Zeitpunkt C hat die Therapie mit Diuretika und Reserveantihypertensiva weiter zugenommen. Jeweils 76,5 % der Patienten wurden mit einem Diuretikum bzw. Reserveantihypertensivum therapiert. In allen drei Gruppen wurden die Patienten am seltensten mit ACEI behandelt (siehe Tabelle 26 und 27).

Weniger als die Hälfte wurde zum Zeitpunkt A mit einem Statin therapiert. Nach dem cAVK-Ereignis nahm die Intensität der Therapie zu. Zum Zeitpunkt B wurden 58,8 % mit einem Statin behandelt. Durchschnittlich 5,2 ($\pm 2,30$) Jahre nach dem kardiovaskulären Ereignis wurden lediglich 47,1 % therapiert (siehe Abbildung 16).

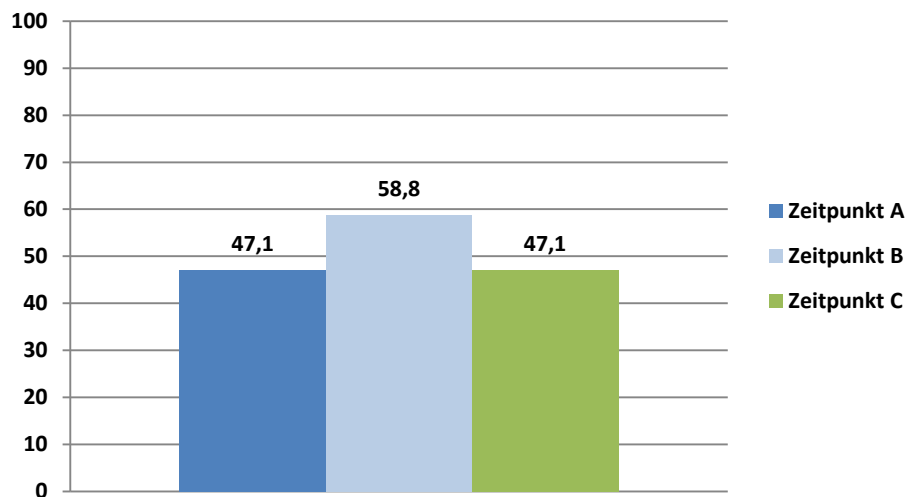


Abbildung 16: Statin-Therapie in der cAVK-Population

Die kardioprotektive Therapie (Aspirin, Aspirin/Clopidogrel, Clopidogrel) verdoppelt sich nach dem cAVK-Ereignis und liegt bei 82,4 %. Jedoch kam es zum Zeitpunkt C zu einer starken Reduktion, 58,8 % waren zu diesem Zeitpunkt mit einer kardioprotektiven Therapie eingestellt (siehe Abbildung 17).

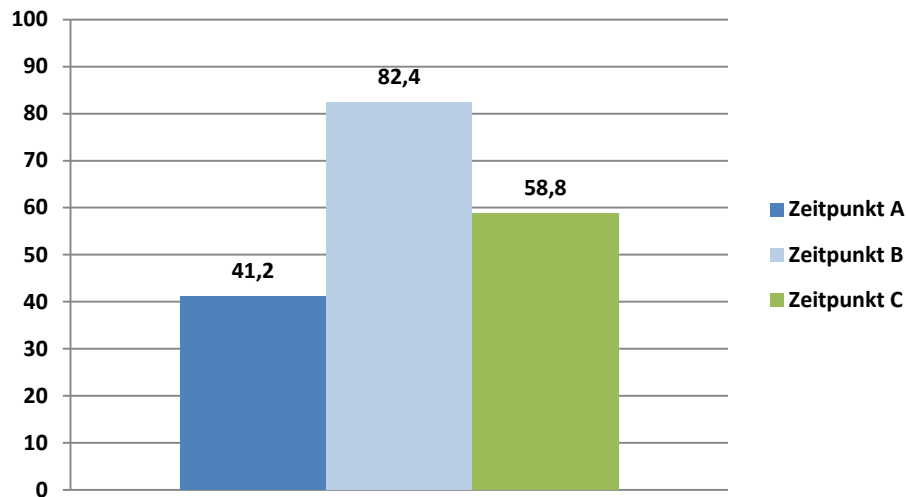


Abbildung 17: Kardioprotektive Therapie in der cAVK-Population

Zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B wurde die Mehrheit der Patienten mit Aspirin therapiert. Mit 60 % bekam die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt C Clopidogrel. Eine duale Therapie mit Aspirin und Clopidogrel wurde nur bei einem Patienten zum Zeitpunkt A eingesetzt.

In der cAVK-Population sind 35,3 % der Patienten Diabetiker. An der Anzahl an Diabetiker änderte sich in den einzelnen Gruppen nichts. Zum Zeitpunkt A und C wurden gleich viele Patienten mit einem Antidiabetikum therapiert. 66,7 % der Diabetiker erhielten zum Zeitpunkt B eine Therapie. In der gesamten Population wurden die meisten Patienten mit Insulinen behandelt.

In der Tabelle 26 wird die Medikation der Patienten zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B angeführt. Die Medikation zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C wird in der Tabelle 27 zusammengefasst.

cAVK-Population				
	Zeitpunkt A		Zeitpunkt B	statistische Signifikanz
Anzahl der Patienten (n)	17	Anzahl der Patienten (n)	17	
<i>männlich</i>	8	<i>männlich</i>	8	
<i>weiblich</i>	9	<i>weiblich</i>	9	
	MW (±SD)		MW (±SD)	
Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Monate)	12,4(±3,24)	Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Monate)	12,6 (±3,37)	
	MW (±SD)		MW (±SD)	
Anzahl der verordneten Wirkstoffe	11,9 (±3,49)	Anzahl der verordneten Wirkstoffe	13,3 (±2,54)	
	%		%	
Davon kardiovaskuläre Wirkstoffe	41,2	Davon kardiovaskuläre Wirkstoffe	43,6	
Antihypertensiva				
	n (%)		n (%)	
Hypertonie-Therapie	17 (100)	Hypertonie-Therapie	17 (100)	>0,05
<i>β-Blocker</i>	12 (70,6)	<i>ARB</i>	14 (82,4)	>0,05
<i>CCB</i>	11 (64,7)	<i>β-Blocker</i>	12 (70,6)	>0,05
<i>ARB</i>	11 (64,7)	<i>CCB</i>	12 (70,6)	>0,05
<i>Reserveantihypertensiva</i>	10 (58,8)	<i>Reserveantihypertensiva</i>	11 (64,7)	>0,05
<i>Diuretika</i>	9 (52,9)	<i>Diuretika</i>	10 (58,8)	>0,05
<i>ACEI</i>	6 (35,3)	<i>ACEI</i>	4 (23,5)	>0,05
Lipidsenker				
	n (%)		n (%)	
<i>Statine</i>	8 (47,1)	<i>Statine</i>	10 (58,8)	>0,05
Kardioprotektive Therapie				
	n (%)		n (%)	
Kardioprotektive Therapie	7 (41,2)	Kardioprotektive Therapie	14 (82,4)	>0,05
<i>Aspirin</i>	5 (71,4)	<i>Aspirin</i>	9 (64,3)	>0,05
<i>Aspirin/Clopidogrel</i>	1 (14,3)	<i>Clopidogrel</i>	5 (35,7)	>0,05
<i>Clopidogrel</i>	1 (14,3)	<i>Aspirin/Clopidogrel</i>	0 (0)	
Antidiabetika				
	n (%)		n (%)	
Diabetes Patienten	6 (35,3)	Diabetes Patienten	6 (35,3)	>0,05
<i>Diagnose vor NTX</i>	3 (50,0)	<i>Diagnose vor NTX</i>	3 (50,0)	>0,05
<i>NODAT</i>	3 (50,0)	<i>NODAT</i>	3 (50,0)	>0,05
Diabetes Therapie	5 (83,3)	Diabetes Therapie	4 (66,7)	>0,05
<i>Insulin</i>	5 (100)	<i>Insulin</i>	4 (100)	>0,05
<i>Sulfonylharnstoffe</i>	1 (20,0)	<i>Sulfonylharnstoffe</i>	0 (0)	
<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	0 (0)	<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	0 (0)	

Tabelle 26: Medikation der Patienten in der cAVK-Population zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B

cAVK-Population				
	Zeitpunkt B		Zeitpunkt C	statistische Signifikanz
Anzahl der Patienten (n)	17	Anzahl der Patienten (n)	17	
<i>männlich</i>	8	<i>männlich</i>	8	
<i>weiblich</i>	9	<i>weiblich</i>	9	
	MW (±SD)		MW (±SD)	
Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Monate)	12,6(±3,37)	Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Jahre)	5,2 (±2,30)	
	MW (±SD)		MW (±SD)	
Anzahl der verordneten Wirkstoffe	13,3 (±2,54)	Anzahl der verordneten Wirkstoffe	13,4(±2,99)	
	%		%	
Davon kardiovaskuläre Wirkstoffe	43,6	davon kardiovaskuläre Wirkstoffe	40,3	
Antihypertensiva				
	n (%)		n (%)	
Hypertonie-Therapie	17 (100)	Hypertonie-Therapie	17 (100)	>0,05
<i>β-Blocker</i>	14 (82,4)	<i>Diuretika</i>	13 (76,5)	>0,05
<i>CCB</i>	12 (70,6)	<i>Reserveantihypertensiva</i>	13 (76,5)	>0,05
<i>ARB</i>	12 (70,6)	<i>CCB</i>	12 (70,6)	>0,05
<i>Reserveantihypertensiva</i>	11 (64,7)	<i>ARB</i>	11 (64,7)	>0,05
<i>Diuretika</i>	10 (58,8)	<i>β-Blocker</i>	10 (58,8)	>0,05
<i>ACEI</i>	4 (23,5)	<i>ACEI</i>	2 (11,8)	>0,05
Lipidsenker				
	n (%)		n (%)	
<i>Statine</i>	10 (58,8)	<i>Statine</i>	8 (47,1)	>0,05
Kardioprotektive Therapie				
	n (%)		n (%)	
Kardioprotektive Therapie	14 (82,4)	Kardioprotektive Therapie	10 (58,8)	>0,05
<i>Aspirin</i>	9 (64,3)	<i>Clopidogrel</i>	6 (60,0)	>0,05
<i>Aspirin/Clopidogrel</i>	5 (35,7)	<i>Aspirin</i>	4 (40,0)	>0,05
<i>Clopidogrel</i>	0 (0)	<i>Aspirin/Clopidogrel</i>	0 (0)	
Antidiabetika				
	n (%)		n (%)	
Diabetes Patienten	6 (35,3)	Diabetes Patienten	6 (35,3)	>0,05
<i>Diagnose vor NTX</i>	3 (50,0)	<i>Diagnose vor NTX</i>	3 (50,0)	>0,05
<i>NODAT</i>	3 (50,0)	<i>NODAT</i>	3 (50,0)	>0,05
Diabetes Therapie	4 (66,7)	Diabetes Therapie	5 (83,3)	>0,05
<i>Insulin</i>	4 (100)	<i>Insulin</i>	4 (80,0)	>0,05
<i>Sulfonylharnstoffe</i>	0 (0)	<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	1 (20,0)	
<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	0 (0)	<i>Sulfonylharnstoffe</i>	0 (0)	

Tabelle 27: Medikation der Patienten in der cAVK-Population zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C

4.2.4. Vergleich der Therapie zwischen den einzelnen Gruppen

Die Abbildung 18 zeigt, dass beinahe alle Patienten mit einem Antihypertensivum behandelt wurden. Die Patienten mit einem cAVK-Ereignis wurden mit der größten Anzahl an blutdrucksenkenden Medikamenten therapiert. Eine Quadrupel- und Quinrupeltherapie wurde in dieser Population am häufigsten eingesetzt. In der KHK- und pAVK-Population wurden die Patienten mit einer geringeren Anzahl an Antihypertensiva therapiert.

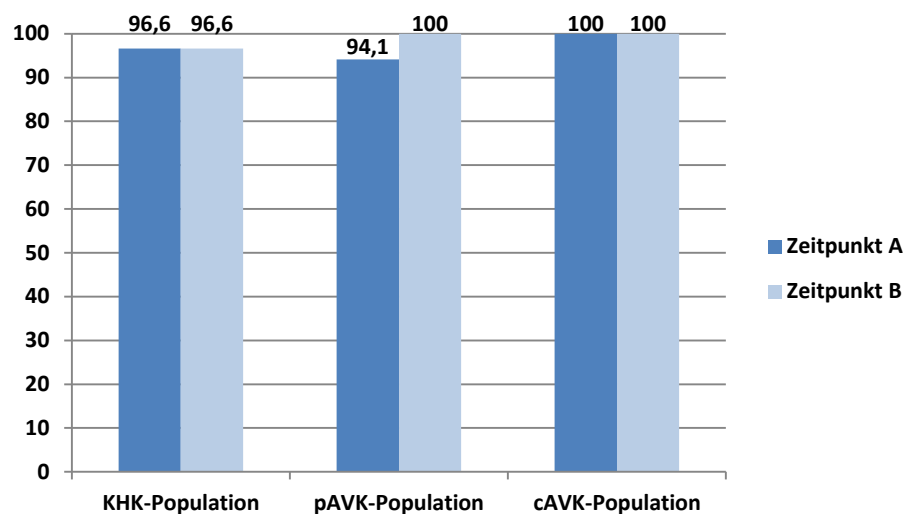


Abbildung 18: Therapie mit Antihypertensiva in der gesamten Population

Nach einem kardiovaskulären Ereignis wurden die Patienten in der KHK-Population am intensivsten mit einem Statin therapiert. Es kam zu einer deutlichen Zunahme der Statin-Therapie nach dem Ereignis. Wie in der KHK-Population, kam es auch in der cAVK-Population zu einer Zunahme der Statin-Therapie. Die Patienten in der pAVK-Population wurden am schlechtesten eingestellt. Die Statin-Therapie konnte nach dem pAVK-Ereignis nicht verbessert werden (siehe Abbildung 19).

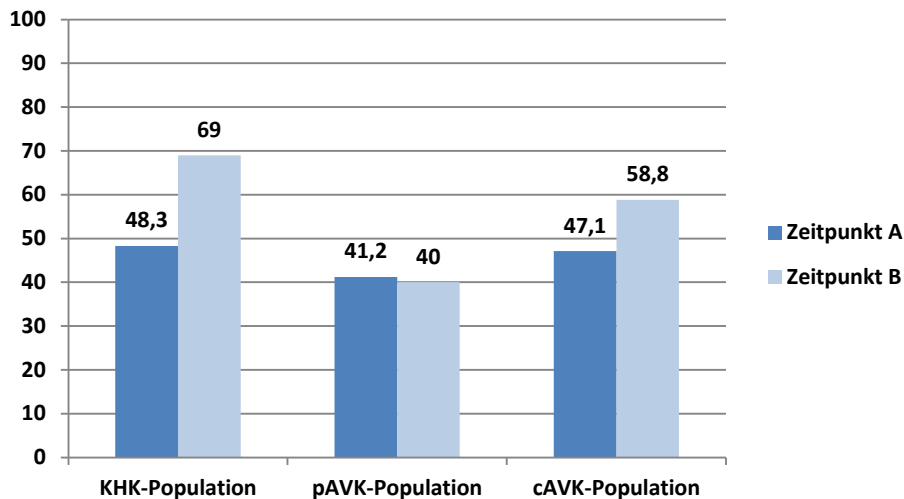


Abbildung 19: Statin-Therapie in der gesamten Population

Die kardioprotektive Therapie in der KHK- und cAVK-Population ist wesentlich besser als in der pAVK-Population. In beiden Gruppen kam es nach dem kardiovaskulären Ereignis zu einer Zunahme der Therapie. Mit 89,7 % wurden die Patienten in der KHK-Population am intensivsten eingestellt. Nach einem pAVK-Ereignis bekamen weniger Patienten eine kardioprotektive Therapie als vor dem pAVK-Ereignis, lediglich 56 % waren diesbezüglich therapiert (siehe Abbildung 20). Sowohl vor als auch nach dem kardiovaskulären Ereignis bekam die größte Anzahl an Patienten ein Aspirin. Eine Ausnahme ist die KHK-Population, die nach dem Ereignis numerisch häufiger mit Aspirin und Clopidogrel behandelt wurde.

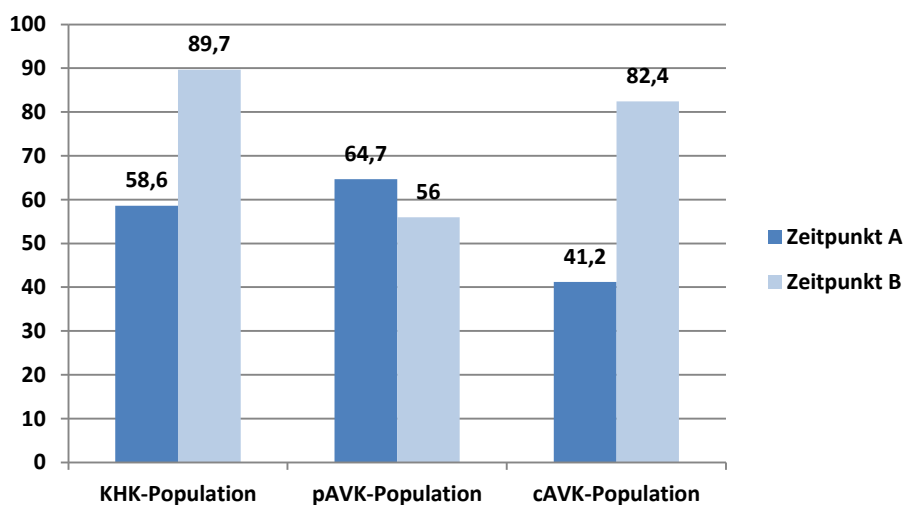


Abbildung 20: Kardioprotektive Therapie in der gesamten Population

Der größte Anteil an Diabetikern befindet sich in der KHK-Population. Die Patienten mit einem KHK-Ereignis wurden am besten therapiert, da sie sowohl vor als auch nach dem kardiovaskulären Ereignis gut eingestellt waren. Vor dem Ereignis wurden die Patienten in der cAVK-Population intensiv behandelt, jedoch nahm die Therapie nach dem Ereignis ab. Lediglich 66,7 % bekamen mindestens ein Antidiabetikum. Die Intensität der Therapie in der pAVK-Population nahm nach dem Ereignis nicht zu (siehe Abbildung 21).

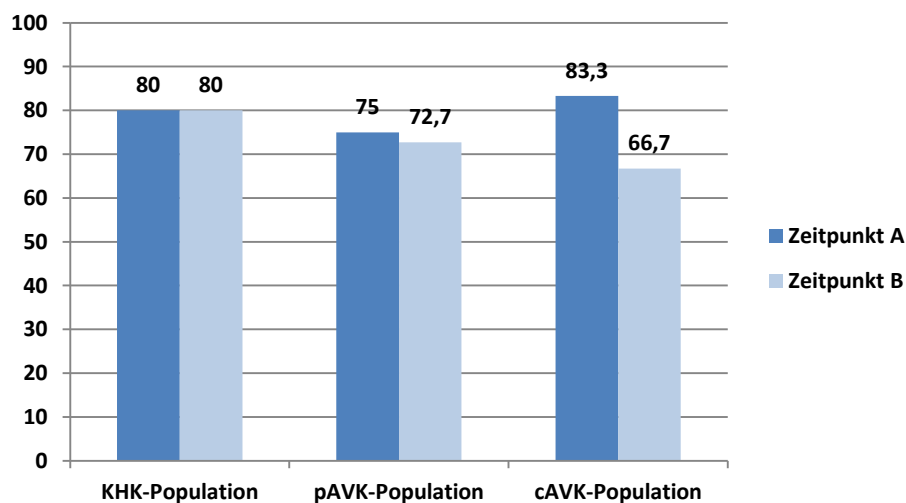


Abbildung 21: Therapie mit Antidiabetika in der gesamten Population

4.2.5. Veränderung der Therapie bei Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen

Vor den kardiovaskulären Ereignissen wurden mit 88,9 % mehr Patienten mit einem Antihypertensivum behandelt als nach den Ereignissen. Nach dem ersten Ereignis nahm die Intensität der Therapie zu. 62,5 % der Patienten erhielten eine Quadrupeltherapie. Zu allen vier Zeitpunkten wurde die Mehrheit der Patienten mit vier blutdrucksenkenden Arzneimitteln therapiert (siehe Abbildung 22).

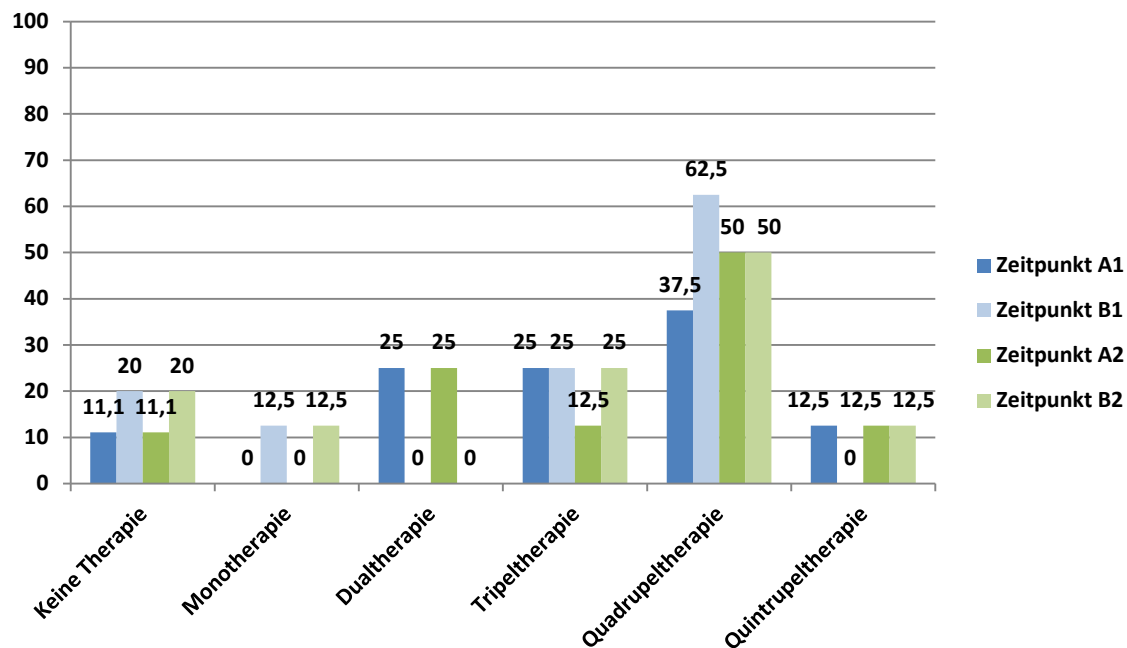


Abbildung 22: Anzahl der Antihypertensiva bei Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen

In dieser Population wurden die Patienten intensiv mit β -Blocker und CCB therapiert. Die Diuretika wurden am numerisch seltesten eingesetzt. Die Therapie mit ARB nahm nach den kardiovaskulären Ereignissen zu. Es liegt keine statistisch signifikante Veränderung in der Therapie mit Antihypertensiva vor (siehe Tabelle 38 und 39).

Zu den beiden Zeitpunkten A1 bzw. A2 waren die Patienten besser mit einem Statin eingestellt als nach den kardiovaskulären Ereignissen. Zum Zeitpunkt B1 erhielten lediglich 40 % eine Statin-Therapie. Nach dem zweiten Ereignis kam es zu einer weiteren Reduktion der Statin-Therapie. Zu diesem Zeitpunkt waren die Patienten am schlechtesten eingestellt, lediglich 30 % erhielten eine Therapie (siehe Abbildung 23).

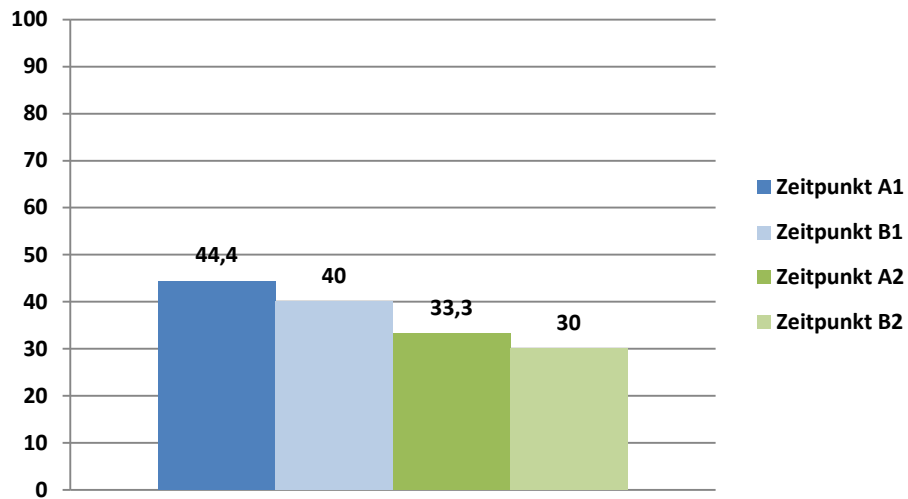


Abbildung 23: Statin-Therapie bei Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen

Die kardioprotektive Therapie nahm nach den kardiovaskulären Ereignissen zu. Sowohl zum Zeitpunkt B1 als auch zum Zeitpunkt B2 wurden 60 % behandelt. Vor dem zweiten Ereignis nahm die Therapie ab und lag lediglich bei 33,3 %. Die Mehrheit der Patienten wurde mit Aspirin behandelt. Die duale Therapie mit Aspirin und Clopidogrel wurde zum Zeitpunkt A1 und B1 eingesetzt (siehe Abbildung 24).

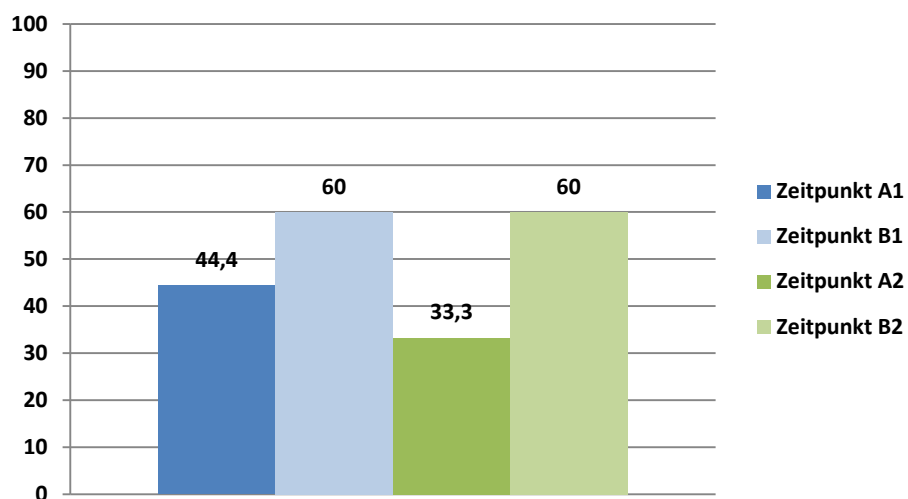


Abbildung 24: Kardioprotektive Therapie bei Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen

In der gesamten Population gab es zwei Diabetiker, die beide mit Insulin behandelt wurden. Hinsichtlich der Therapie mit Antidiabetika liegen keine statistisch signifikanten Veränderungen vor.

In der Tabelle 38 wird die Medikation der Patienten nach dem ersten kardiovaskulären Ereignis verglichen und in der Tabelle 39 wird die Medikation nach dem zweiten kardiovaskulären Ereignis verglichen (siehe Appendix).

4.3. Guideline-Konformität

4.3.1. Beurteilung der Guideline-Konformität

Wie in der Abbildung 25 dargestellt, wurden lediglich 11,6 % der Patienten optimal therapiert. Bei 36,2 % der Patienten wurden zwei Risikofaktoren, bei 26,1 % ein Risikofaktor und bei 20,3 % wurden drei Risikofaktoren optimal therapiert. 5,8 % der Patienten wurden mit keinem Risikofaktor optimal behandelt.

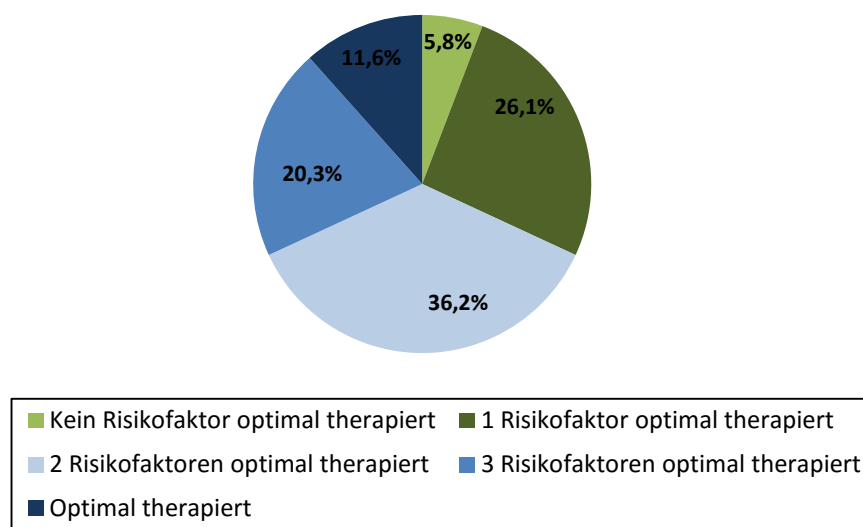


Abbildung 25: Guideline-Konformität der gesamten Population

Der größte Anteil an Patienten, die mit überhaupt keinem Risikofaktor optimal therapiert wurden, gehört in die pAVK-Population. Patienten mit einem KHK-Ereignis wurden alle bei mindestens einen Risikofaktor therapiert (siehe Tabelle 28).

55,6 % der Patienten, die bei einem Risikofaktor optimal therapiert wurden, erhielten eine kardioprotektive Therapie. Der Risikofaktor Dyslipidämie wurde bei keinem Patienten optimal therapiert. Mit 33,3 % wurden die Patienten in der pAVK-Population am häufigsten bei einem Risikofaktor behandelt. Die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Hypertonie wurden bei der Mehrheit der Patienten eingestellt. In der KHK- und cAVK-Population erhielt die Mehrheit der Patienten eine kardioprotektive Therapie (siehe Tabelle 28).

Mehr als die Hälfte der Patienten, die mit zwei Risikofaktoren therapiert wurden, wurden gegen Hypertonie behandelt und erhielten eine kardioprotektive Therapie. Die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Hypertonie wurden bei keinem Patienten behandelt. Lediglich 25 % der Patienten mit einem pAVK-Ereignis wurden gegen zwei Risikofaktoren behandelt. Die Patienten wurden intensiv gegen Hypertonie therapiert und erhielten eine kardioprotektive Therapie. 50 % der Patienten in der cAVK-Population wurden gegen zwei Risikofaktoren therapiert, und stellen somit den größten Anteil in dieser Gruppe dar (siehe Tabelle 28).

57,1 % der Patienten, die gegen drei Risikofaktoren therapiert wurden, bekamen eine kardioprotektive Therapie und wurden intensiv gegen Diabetes mellitus und Hypertonie behandelt. Patienten mit einem KHK-Ereignis stellen den größten Anteil in dieser Gruppe dar. Die Risikofaktoren Hypertonie, Dyslipidämie und das Vorliegen einer kardioprotektiven Therapie wurden lediglich bei einem Patienten behandelt (siehe Tabelle 28).

Hinsichtlich der optimalen Therapie, wurden die Patienten mit einem KHK-Ereignis am besten behandelt. In der KHK-Population bekamen 17,2 % eine optimale Therapie. Die Patienten in der pAVK- und cAVK-Population wurden diesbezüglich schlechter eingestellt. Lediglich ein Patient mit einem cAVK-Ereignis erhielt eine optimale Therapie (siehe Tabelle 28).

Guideline-Konformität der gesamten Population				
	KHK- Population	pAVK- Population	cAVK- Population	Gesamtheit
Anzahl der Patienten (n)	29	24*	16*	69
	n (%)	n(%)	n (%)	n (%)
Kein Risikofaktor optimal therapiert	0 (0)	3 (12,5)	1 (6,3)	4 (5,8)
Ein Risikofaktor optimal therapiert	6 (20,7)	8 (33,3)	4 (25,0)	18 (26,1)
<i>Kardioprotektive Therapie</i>	4 (66,7)	2 (25,0)	4 (100)	10 (55,6)
<i>Hypertonie</i>	2 (33,3)	3 (37,5)	0 (0)	5 (27,8)
<i>Dyslipidämie</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Diabetes mellitus</i>	0 (0)	3 (37,5)	0 (0)	3 (16,7)
Zwei Risikofaktoren optimal therapiert	11 (37,9)	6 (25,0)	8 (50,0)	25 (36,2)
<i>Hypertonie/Dyslipidämie</i>	0(0)	0 (0)	1 (12,5)	1 (4,0)
<i>Hypertonie/Kardioprotektive Therapie</i>	5 (45,5)	5 (83,3)	3 (37,5)	13 (52,0)
<i>Dyslipidämie/Kardioprotektive Therapie</i>	3 (27,3)	1 (16,7)	1 (12,5)	5 (20,0)
<i>Diabetes mellitus/Kardioprotektive Therapie</i>	3 (27,3)	0 (0)	2 (25,0)	5 (20,0)
<i>Diabetes mellitus/Dyslipidämie</i>	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	1 (4,0)
<i>Diabetes mellitus/Hypertonie</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Drei Risikofaktoren optimal therapiert	7 (24,1)	5 (20,8)	2 (12,5)	14 (20,3)
<i>Diabetes mellitus/Dyslipidämie/Kardioprotektive Therapie</i>	2 (28,6)	1 (20,0)	0 (0)	3 (21,4)
<i>Diabetes mellitus/Dyslipidämie/Hypertonie</i>	1 (14,3)	1 (20,0)	0 (0)	2 (14,3)
<i>Diabetes mellitus/Kardioprotektive Therapie/Hypertonie</i>	3 (42,9)	3 (60,0)	2 (100)	8 (57,1)
<i>Dyslipidämie/Kardioprotektive Therapie/Hypertonie</i>	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)
Optimal therapiert	5 (17,2)	2 (8,3)	1 (6,3)	8 (11,6)

Tabelle 28: Guideline-Konformität der gesamten Population, aufgeteilt nach einzelne Risikofaktoren

* aufgrund von unvollständigen Daten kann ein Patient in der pAVK-Population und ein Patient in der cAVK-Population nicht beurteilt werden

4.3.2. Risikofaktor Dyslipidämie

Die relevanten Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Dyslipidämie werden in der Tabelle 30 dargestellt.

Insgesamt wurden 55,7 % der Patienten mit einem Statin behandelt. Trotz der Therapie ist bei 46,2 % das LDL-Cholesterin ≥ 100 mg/dL. Die Patienten in der KHK-Population wurden am besten therapiert. Jedoch lag bei 40 % der Patienten in der KHK-Population das LDL-Cholesterin außerhalb des Zielbereichs. Im Vergleich dazu, lag das LDL-Cholesterin in der cAVK-Population bei 55,6 % außerhalb des optimalen Bereichs. Insgesamt 44,3 % der Patienten erhielten keine Statin-Therapie. Davon war das LDL-Cholesterin bei 58,1 % außerhalb des optimalen Bereichs. 77,8 % der Patienten mit einem KHK-Ereignis und 71,4 % der Patienten mit einem cAVK-Ereignis hatten bei Nicht-Behandlung ein erhöhtes LDL-Cholesterin.

Die Mehrheit der Patienten, bei denen das LDL-Cholesterin außerhalb des Zielbereichs lag, wurden mit einer durchschnittlichen Dosis von 23,6 ($\pm 5,45$) mg Simvastatin behandelt. Die Patienten, die mit Atorvastatin therapiert wurden, erhielten eine durchschnittliche Dosis von 13,3 ($\pm 2,72$) mg. In diesem Fall wurde eine geringere Dosis Atorvastatin eingesetzt. Die durchschnittliche Dosis von Atorvastatin bei Patienten mit optimalem LDL-Cholesterin war höher. Die durchschnittliche Dosis lag bei 20,4 ($\pm 4,60$) mg. Die Patienten mit einem pAVK-Ereignis erhielten eine doppelt so hohe Dosis Atorvastatin. Auch in der KHK-Population kam es zu einer Zunahme der Dosis.

In allen drei Populationen war das durchschnittliche LDL-Cholesterin der Frauen höher als bei den Männern. Der durchschnittliche Wert liegt bei 140,6 ($\pm 22,31$) mg/dL. In der cAVK-Population war das LDL-Cholesterin mit 111,8 ($\pm 25,81$) mg/dL am geringsten. Bei den Männern war das LDL-Cholesterin deutlich geringer und liegt bei 102,3 ($\pm 2,65$) mg/dL. Wie das LDL-Cholesterin war auch das HDL-Cholesterin bei den Frauen höher. Das durchschnittliche HDL-Cholesterin liegt bei 61,7 ($\pm 11,46$) mg/dL. Bei den Triglyceriden war der Unterschied zwischen Frauen und Männern geringer. Die Triglyceride der Frauen waren mit 148,0 ($\pm 16,57$) mg/dL etwas höher. Die klinischen Daten werden in der Tabelle 29 angeführt.

Klinische Daten				
Dyslipidämie				
	KHK-Population	pAVK-Population	cAVK-Population	Gesamtheit
Anzahl der Patienten (n)	29	25	16*	70
	mg/dL ($\pm$ SD)	mg/dL ($\pm$ SD)	mg/dL ($\pm$ SD)	mg/dL ($\pm$ SD)
LDL-Cholesterin (< 100 mg/dL)				
Frauen	166,1 ($\pm 17,44$)	144,1 ($\pm 64,42$)	111,8 ($\pm 25,81$)	140,6 ($\pm 22,31$)
Männer	105,2 ($\pm 40,25$)	98,8 ($\pm 37,43$)	103,0 ($\pm 24,87$)	102,3 ($\pm 2,65$)
HDL-Cholesterin				
Frauen (≥ 45 mg/dL)	47,3 ($\pm 6,24$)	62,5 ($\pm 13,62$)	75,8 ($\pm 25,99$)	61,7 ($\pm 11,46$)
Männer (≥ 40 mg/dL)	42,0 ($\pm 9,93$)	48,3 ($\pm 11,14$)	45,0 ($\pm 9,47$)	45,1 ($\pm 2,54$)
Triglyceride (< 500 mg/dL)				
Frauen	171,3 ($\pm 48,62$)	137,8 ($\pm 41,00$)	134,8 ($\pm 74,49$)	148,0 ($\pm 16,57$)
Männer	167,0 ($\pm 67,10$)	135,6 ($\pm 46,56$)	126,5 ($\pm 50,45$)	143,0 ($\pm 17,35$)

Tabelle 29: Klinische Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Dyslipidämie

* aufgrund von unvollständigen Daten kann ein Patient in der cAVK-Population nicht beurteilt werden

Beurteilung des Risikofaktors Dyslipidämie				
Dyslipidämie				
	KHK-Population	pAVK-Population	cAVK-Population	Gesamtheit
Anzahl der Patienten (n)	29	25	16*	70
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Statin-Therapie vorhanden	20 (69,0)	10 (40,0)	9 (56,3)	39 (55,7)
LDL-Cholesterin (≥ 100 mg/dL)	8 (40,0)	5 (50,0)	5 (55,6)	18 (46,2)
<i>Atorvastatin</i>	3 (37,5)	2 (40,0)	3 (60,0)	8 (44,2)
<i>Simvastatin</i>	5 (62,5)	3 (60,0)	2 (40,0)	10 (55,6)
<i>Lovastatin</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Fluvastatin</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	mg ($\pm$ SD)	mg ($\pm$ SD)	mg ($\pm$ SD)	mg ($\pm$ SD)
Durchschnittliche Dosis				
<i>Atorvastatin</i>	16,7 ($\pm$ 4,71)	10,0 ($\pm$ 0)	13,3 ($\pm$ 4,71)	13,3 ($\pm$ 2,72)
<i>Simvastatin</i>	24,0 ($\pm$ 8,00)	16,7 ($\pm$ 4,71)	30,0 ($\pm$ 10,00)	23,6 ($\pm$ 5,45)
<i>Lovastatin</i>	/	/	/	/
<i>Fluvastatin</i>	/	/	/	/
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
LDL-Cholesterin (< 100 mg/dL)	12 (60,0)	5 (50,0)	4 (44,4)	21 (53,8)
<i>Atorvastatin</i>	8 (66,7)	1 (20,0)	2 (50,0)	11 (52,4)
<i>Simvastatin</i>	4 (33,3)	3 (60,0)	1 (25,0)	8 (38,1)
<i>Lovastatin</i>	0 (0)	1 (20,0)	0 (0)	1 (4,80)
<i>Fluvastatin</i>	0 (0)	0 (0)	1 (25,0)	1 (4,80)
	mg ($\pm$ SD)	mg ($\pm$ SD)	mg ($\pm$ SD)	mg ($\pm$ SD)
Durchschnittliche Dosis				
<i>Atorvastatin</i>	26,3 ($\pm$ 22,33)	20,0	15,0 ($\pm$ 5,00)	20,4 ($\pm$ 4,60)
<i>Simvastatin</i>	25,0 ($\pm$ 8,66)	23,3 ($\pm$ 12,47)	20,0	22,8 ($\pm$ 2,08)
<i>Lovastatin</i>	/	20,0	/	20,0
<i>Fluvastatin</i>	/	/	80,0	80,0
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Keine Statin-Therapie vorhanden	9 (31,0)	15 (60,0)	7 (43,8)	31 (44,3)
LDL-Cholesterin (≥ 100 mg/dL)	7 (77,8)	6 (40,0)	5 (71,4)	18 (58,1)
LDL-Cholesterin (< 100 mg/dL)	2 (22,2)	9 (60,0)	2 (28,6)	13 (41,9)

Tabelle 30: Relevante Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Dyslipidämie

* aufgrund von unvollständigen Daten kann ein Patient in der cAVK-Population nicht beurteilt werden

4.3.3. Risikofaktor Hypertonie

Die relevanten Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Hypertonie werden in der Tabelle 33 zusammengefasst.

52,9 % der Patienten hatten einen optimal eingestellten Blutdruck. Insgesamt erhielten die meisten Patienten mit 37,8 % eine Dualtherapie. Mit einer Dualtherapie hatten die Patienten einen durchschnittlichen Blutdruck von 122/71,8 mm Hg. Der systolische Wert ist geringer als bei

Patienten, die eine Mono-, Tripel, Quadrupel- oder Quintrupeltherapie bekommen haben. Bei 5,4 % der Patienten lag der Blutdruck im Zielbereich, obwohl sie kein Antihypertensivum bekamen. Mit 118,5 mmHg hatten diese Patienten den niedrigsten systolischen Blutdruck. Jedoch lag der diastolische Blutdruck an der oberen Grenze.

58,6 % der Patienten mit einem KHK-Ereignis hatten einen optimal eingestellten Blutdruck und stellen somit den größten Anteil dar. Dagegen hatten lediglich 37,5 % der Patienten in der cAVK-Population einen Blutdruck im Zielbereich. In der KHK-Population bekamen die meisten Patienten eine Dualtherapie, in der pAVK-Population wurden die meisten Patienten mit drei Antihypertensiva eingestellt und in der cAVK-Population erhielt die Mehrheit der Patienten eine Quintrupeltherapie.

47,1 % der Patienten hatten einen Blutdruck außerhalb des Zielbereichs, obwohl alle mit mindestens einem Antihypertensivum therapiert wurden. Die Mehrheit der Patienten erhielt eine Quadrupeltherapie. Trotz der Quadrupeltherapie hatten die Patienten einen durchschnittlichen Blutdruck von 138,9/78,9 mmHg. Im Vergleich dazu unterscheiden sich die Blutdruckwerte mit einer Quintrupeltherapie nicht wesentlich. Patienten, die ein Antihypertensivum bekamen hatten den geringsten systolischen Blutdruck aber auch den höchsten diastolischen Blutdruck. Den höchsten systolischen Blutdruck von 146,8 mmHg hatten die Patienten mit einer Tripeltherapie. Zugleich hatten die Patienten aber auch den geringsten diastolischen Blutdruckwert.

Die Patienten mit einem cAVK-Ereignis wurden am schlechtesten therapiert, obwohl die Mehrheit der Patienten eine Quadrupel- oder Quintrupeltherapie erhielt. In der KHK-Population wurde die Quadrupeltherapie mit 41,7 % am häufigsten verschrieben. Die Patienten mit einem pAVK-Ereignis erhielten keine Therapie mit fünf Arzneimitteln. Die meisten Patienten bekamen eine Trippeltherapie.

In der Tabelle 31 werden die Blutdruckwerte, eingeteilt nach der Anzahl der Antihypertensiva, der gesamten Population aufgelistet.

Einteilung der Blutdruckwerte nach der Anzahl der Antihypertensiva			
	Systolischer Blutdruck (> 130 mmHg)	Diastolischer Blutdruck (> 80 mmHg)	
	MW (±SD)	MW (±SD)	
Keine Therapie	/	/	
Monotherapie	123,3 (±13,25)	90,5 (±5,50)	
Dualtherapie	135,0 (±2,11)	84,7 (±1,84)	
Tripeltherapie	146,8 (±6,20)	77,4 (±7,39)	
Quadrupeltherapie	138,9 (±1,34)	78,9 (±5,87)	
Quintrupeltherapie	139,2 (±4,17)	76,7 (±3,33)	
	Systolischer Blutdruck (≤ 130 mmHg)	Diastolischer Blutdruck (≤ 80 mmHg)	
	MW (±SD)	MW (±SD)	
Keine Therapie	118,5 (±1,50)	80,0	
Monotherapie	126,8 (±0,17)	72,8 (±3,83)	
Dualtherapie	122,0 (±1,03)	71,8 (±3,05)	
Tripeltherapie	123,8 (±1,17)	73,8 (±1,33)	
Quadrupeltherapie	126,7 (±4,71)	75,0 (±4,08)	
Quintrupeltherapie	125,6 (±3,42)	67,8 (±8,75)	

Tabelle 31: Einteilung der Blutdruckwerte nach der Anzahl der Antihypertensiva

In der gesamten Population lag der durchschnittliche systolische Blutdruck bei 130,7 (±1,85) mmHg und der diastolische Blutdruck bei 76,5 (±2,04) mmHg. Weitere klinische Daten werden in der Tabelle 32 angeführt.

Klinische Daten				
	KHK-Population	pAVK-Population	cAVK-Population	Gesamtheit
Hypertonie				
Anzahl der Patienten (n)	29	25	17	71
	mmHg (±SD)	mmHg (±SD)	mmHg (±SD)	mmHg (±SD)
Blutdruck (≤ 130/80 mmHg)				
systolisch	129,0 (±13,16)	129,8 (±10,76)	133,2 (±9,85)	130,7 (±1,85)
diastolisch	77,1 (±7,17)	78,6 (±8,74)	73,7 (±11,00)	76,5 (±2,04)

Tabelle 32: Klinische Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Hypertonie

Beurteilung des Risikofaktors Hypertonie				
	KHK-Population	pAVK-Population	cAVK-Population	Gesamtheit
Anzahl der Patienten (n)	29	25	16*	70
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blutdruck(≤ 130/80 mmHg)	17 (58,6)	14 (56,0)	6 (37,5)	37 (52,9)
<i>Keine Therapie</i>	1 (5,9)	1 (7,1)	0 (0)	2 (5,4)
<i>Monotherapie</i>	3 (17,6)	1 (7,1)	0 (0)	4 (10,8)
<i>Dualtherapie</i>	9 (52,9)	3 (21,4)	2 (33,3)	14 (37,8)
<i>Tripeltherapie</i>	2 (11,8)	6 (42,9)	0 (0)	8 (21,6)
<i>Quadrupeltherapie</i>	1 (5,9)	2 (14,3)	1 (16,7)	4 (10,8)
<i>Quintrupeltherapie</i>	1 (5,9)	1 (7,1)	3 (50,0)	5 (13,5)
Blutdruck (> 130/80 mmHg)	12 (41,4)	11 (44,0)	10 (62,5)	33 (47,1)
<i>Keine Therapie</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Monotherapie</i>	1 (8,3)	2 (18,2)	0 (0)	3 (9,1)
<i>Dualtherapie</i>	3 (25,0)	3 (27,3)	2 (20,0)	8 (24,2)
<i>Tripeltherapie</i>	2 (16,7)	4 (36,4)	2 (20,0)	8 (24,2)
<i>Quadrupeltherapie</i>	5 (41,7)	2 (18,2)	3 (30,0)	10 (30,3)
<i>Quintrupeltherapie</i>	1 (8,3)	0 (0)	3 (30,0)	4 (12,1)

Tabelle 33: Relevante Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Hypertonie

* aufgrund von unvollständigen Daten kann ein Patient in der cAVK-Population nicht beurteilt werden

4.3.4. Risikofaktor Diabetes mellitus

In der Tabelle 35 sind die relevanten Daten zur Beurteilung der Guideline-Konformität des Diabetes mellitus aufgelistet.

44,3 % der Patienten sind Diabetiker. Der größte Anteil befindet sich mit 51,7 % in der KHK-Population. Obwohl alle Patienten mit mindestens einem Antidiabetikum therapiert wurden, lag bei insgesamt 25,8 % der Patienten der HbA1c außerhalb des optimalen Bereichs. 33,3 % der Patienten mit einem KHK-Ereignis hatten einen HbA1c > 7,5 %. In der cAVK-Population hatte lediglich ein Patient einen erhöhten HbA1c. Obwohl 30,4 % der Patienten kein Antidiabetikum bekommen haben, liegt der HbA1c im Zielbereich. Die restlichen 69,6 % hatten durch eine Therapie mit einem Antidiabetikum einen optimal eingestellten HbA1c. In der pAVK- und cAVK-Population hatte die Patienten einen besser eingestellten HbA1c als in der KHK-Population.

In allen drei Populationen lag der HbA1c der Frauen im Zielbereich. Der durchschnittliche HbA1c liegt bei 6,5 (±0,72) %. In der KHK-Population war der HbA1c am höchsten. Der Wert der Männer war auch im optimalen Bereich und liegt bei 6,4 (±0,13) %. Der durchschnittliche Nüchternblutzucker der Frauen liegt bei 132,1 (±22,47) mg/dL und liegt somit außerhalb des

optimalen Bereichs. In der KHK-Population war der Nüchternblutzucker am höchsten. Der Nüchternblutzucker der Männer ist mit 116,2 ($\pm 23,98$) mg/dL geringer (siehe Tabelle 34).

Klinische Daten				
Diabetes mellitus				
	KHK-Population	pAVK-Population	cAVK-Population	Gesamtheit
Anzahl der Patienten (n)	29	24*	16*	69
	% ($\pm$ SD)	% ($\pm$ SD)	% ($\pm$ SD)	% ($\pm$ SD)
HbA1c ($\leq 7,5$ %)				
Frauen	7,5 ($\pm 2,70$)	6,1 ($\pm 0,55$)	5,9 ($\pm 1,02$)	6,5 ($\pm 0,72$)
Männer	6,4 ($\pm 1,13$)	6,3 ($\pm 1,24$)	6,6 ($\pm 1,17$)	6,4 ($\pm 0,13$)
Anzahl der Patienten (n)	*28	25	*16	69
	mg/dL ($\pm$ SD)	mg/dL ($\pm$ SD)	mg/dL ($\pm$ SD)	mg/dL ($\pm$ SD)
Nüchternblutzucker (≤ 126 mg/dL)				
Frauen	163,7 ($\pm 76,66$)	119,2 ($\pm 54,14$)	113,4 ($\pm 37,64$)	132,1 ($\pm 22,47$)
Männer	102,3 ($\pm 27,91$)	130,0 ($\pm 50,97$)	161,0 ($\pm 98,09$)	116,2 ($\pm 23,98$)

Tabelle 34: Klinische Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Diabetes mellitus

* aufgrund von unvollständigen Daten kann ein Patient in der pAVK-Population und ein Patient in der cAVK-Population nicht beurteilt werden

Beurteilung des Risikofaktors Diabetes mellitus				
	KHK-Population	pAVK-Population	cAVK-Population	Gesamtheit
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Anzahl der Patienten (n)	29	25	16*	70
Anzahl der Diabetiker	15 (51,7)	10 (40,0)	6 (37,5)	31 (44,3)
HbA1c ($> 7,5$ %)				
Mindestens ein Antidiabetikum	5 (33,3)	2 (20,0)	1 (16,7)	8 (25,8)
Kein Antidiabetikum	5 (100)	2 (100)	1 (100)	8 (100)
Kein Antidiabetikum	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HbA1c ($\leq 7,5$ %)				
Mindestens ein Antidiabetikum	10 (66,7)	8 (80,0)	5 (83,3)	23 (74,2)
Kein Antidiabetikum	7 (70,0)	6 (75,0)	3 (60,0)	16 (69,6)
Kein Antidiabetikum	3 (30,0)	2 (25,0)	2 (40,0)	7 (30,4)

Tabelle 35: Relevante Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Diabetes mellitus

* aufgrund von unvollständigen Daten kann ein Patient in der cAVK-Population nicht beurteilt werden

4.3.5. Vorliegen einer kardioprotektiven Therapie

Nach dem kardiovaskulären Ereignis erhielten insgesamt 75,7 % eine kardioprotektive Therapie. In allen drei Populationen wurden mehr als die Hälfte der Patienten behandelt. Die Patienten mit einem KHK- und cAVK-Ereignis wurden besser therapiert als die Patienten mit einem pAVK-

Ereignis. In der pAVK-Population wurden lediglich 56 % behandelt. Die relevanten Daten werden in der Tabelle 36 dargestellt.

Kardioprotektive Therapie				
	KHK- Population	pAVK- Population	cAVK- Population	Gesamtheit
Anzahl der Patienten (n)	29	25	16*	70
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Kardioprotektive Therapie vorhanden</i>	26 (89,7)	14 (56,0)	13 (81,3)	53 (75,7)
<i>Keine kardioprotektive Therapie vorhanden</i>	3 (10,3)	11 (44,0)	3 (18,8)	17 (24,3)

Tabelle 36: Vorliegen einer kardioprotektiven Therapie

* aufgrund von unvollständigen Daten kann ein Patient in der cAVK-Population nicht beurteilt werden

4.3.6. Beschreibung der Guidelinekonformität nach Therapiezielen

In der Tabelle 36 wird die Guidelinekonformität nach Therapiezielen aufgelistet. Es wurden insgesamt 70 Patienten hinsichtlich Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und kardioprotektiver Therapie beurteilt.

Beschreibung der Guidelinekonformität nach Therapiezielen			
	Patienten mit erreichtem Zielwert	Patienten, die Zielwert nicht erreichen	statistische Signifikanz
Hypertonie			
Blutdruck	≤ 130/80 mmHg	> 130/80 mmHg	
	n (%)	n (%)	
Anzahl der Patienten	37 (52,9)	33 (47,1)	>0,05
Keine Therapie	2 (5,4)	0 (0)	
Monotherapie	4 (10,8)	3 (9,1)	>0,05
Dualtherapie	14 (37,8)	8 (24,2)	>0,05
Tripeltherapie	8 (21,6)	8 (24,2)	>0,05
Quadrupeltherapie	4 (10,8)	10 (30,3)	>0,05
Quinrupeltherapie	5 (13,5)	4 (12,1)	0,05
Dyslipidämie			
LDL-Cholesterin	< 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL	
	n (%)	n (%)	
Anzahl der Patienten	34 (48,6)	36 (51,4)	>0,05
Statin-Therapie vorhanden	21 (61,8)	18 (50,0)	>0,05
Atorvastatin	11 (52,4)	8 (44,4)	>0,05
Simvastatin	8 (38,1)	10 (55,6)	>0,05
Lovastatin	1 (4,8)	0 (0)	
Fluvastatin	1 (4,8)	0 (0)	
	MW (±SD)	MW (±SD)	
Atorvastatin-Dosis	20,4 (±4,60)	13,3 (±2,72)	0,00067
Simvastatin-Dosis	22,8 (±2,08)	23,6 (±5,45)	>0,05
Lovastatin-Dosis	20,0	/	
Fluvastatin-Dosis	80,0	/	
	n (%)	n (%)	
Keine Statin-Therapie vorhanden	13 (38,2)	18 (50,0)	>0,05
Diabetes mellitus			
Anzahl der Diabetiker	31 (44,3)	31 (44,3)	
HbA1c	≤ 7,5 %	> 7,5 %	
	n (%)	n (%)	
Anzahl der Patienten	23 (74,2)	8 (25,8)	0,03977
Kardioprotektive Therapie			
	Therapie vorhanden	Therapie nicht vorhanden	
	n (%)	n (%)	
Anzahl der Patienten	53 (75,7)	17 (24,3)	0,00021

Tabelle 37: Beschreibung der Guideline-Konformität nach Therapiezielen

5. Diskussion

Die Ziele der vorliegenden Arbeit sind einerseits die Beurteilung der Arzneimittel-Therapie nach einem kardiovaskulären Ereignis und andererseits die Untersuchung der Guideline-Konformität, indem die Therapie mit ausgewählten Behandlungsleitlinien verglichen wurde. Die Therapieintensität nahm nach dem kardiovaskulären Ereignis zu. In der KHK-Population wurden die Patienten intensiver therapiert als die Patienten mit einem cAVK- und pAVK-Ereignis. Ebenso liegt eine Therapieintensivierung in der cAVK-Population vor. Bei den Patienten mit einem pAVK-Ereignis nahm die Therapieintensität nicht zu, es konnten keine Veränderungen beobachtet werden.

Hinsichtlich der Therapie mit Antihypertensiva konnte in keiner Population eine Therapieintensivierung festgestellt werden. Jedoch wurden in allen drei Gruppen sowohl vor als auch nach dem Ereignis beinahe alle Patienten mit einem Antihypertensivum therapiert. In der KHK-Population wurden 96,6 % der Patienten mit mindestens einem Antihypertensivum therapiert. Nach einem pAVK- und cAVK-Ereignis wurden alle Patienten behandelt.

Die vorliegende Arbeit zeigt ähnliche und zum Teil vergleichbare Ergebnisse wie CARPENTER et al., welche die Medikation von nierentransplantierten Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen untersuchten. 7.273 Patienten zwischen 35 und 75 Jahren wurden im Zeitraum zwischen August 2002 und Jänner 2007 verglichen. Demnach wurden 89 % der Patienten mit einem Antihypertensivum therapiert. In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten intensiver mit mindestens einem Antihypertensivum therapiert.

KURNATOWSKA et al. untersuchten die Therapie mit Antihypertensiva bei Patienten ohne ein kardiovaskuläres Ereignis nach einer Nierentransplantation. Insgesamt wurden 348 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 49 (± 13) Jahren beurteilt. Diese Arbeit listet die Anzahl der Antihypertensiva auf und dient daher als Vergleich für die vorliegende Population. Nach KURNATOWSKA et al. erhielten 34,2 % eine Tripeltherapie, 26,3 % eine Dualtherapie, 20,1 % eine Quadrupeltherapie und 10,5 % wurden mit fünf oder mehr als fünf Arzneimitteln therapiert. In der vorliegenden pAVK-Population wurde die Mehrheit der Patienten mit drei Antihypertensiva (40 %) therapiert. Die Mehrheit der Patienten in der KHK-Population wurde mit zwei Antihypertensiva (42,9 %) therapiert. Mit 35,3 % bekamen die meisten cAVK-Patienten eine Quinrupeltherapie. Somit wurden die Patienten in der pAVK- und cAVK-Population intensiver therapiert. Die Patienten in der KHK-Population wurden jedoch weniger intensiv therapiert.

Eine weitere Studie untersuchte 6.163 nierentransplantierte Patienten (LENTINE et al., 2011). Davon trat bei 192 Patienten 6,8 ($\pm 4,8$) Jahre nach der Transplantation ein MI auf. Die Ergebnisse wurden mit nichttransplantierten Patienten nach einem MI verglichen. Demnach wurden die transplantierten Patienten intensiver mit β -Blockern therapiert, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied bei der Verschreibung von ACEI bzw. ARB. Die Ergebnisse stimmen mit der vorliegenden Analyse überein, in allen drei Populationen wurden die Patienten intensiv mit β -Blockern therapiert.

Nach dem kardiovaskulären Ereignis wurden die Patienten mit einem KHK- und cAVK-Ereignis intensiver mit Statinen therapiert. In der KHK-Population wurden 69 % und in der cAVK-Population wurden 58,8 % mit einem Statin behandelt. In der pAVK-Population hat sich an der Therapieintensität nichts geändert. Nur 40 % der Patienten wurden mit einem Statin therapiert. Nach KURNATOWSKA et al. wurden 48,6 % der Patienten mit einem Lipidsenker therapiert. In der vorliegenden Analyse wurden die KHK- und cAVK-Patienten intensiver mit einem Statin behandelt. Jedoch wurden in der pAVK-Population weniger Patienten mit einem Statin therapiert.

CARPENTER et al. zeigten, dass 55 % der Patienten mit einem Lipidsenker therapiert wurden. In der KHK-Population der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten intensiver therapiert. Die Patienten in der pAVK- und cAVK-Population wurden weniger intensiv therapiert.

GASTON et al. untersuchten bei 935 Patienten die kardioprotektive Medikation zum Zeitpunkt der Transplantation, ein Monat und sechs Monate nach der Transplantation. Davon hatten 281 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis wie MI, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Ein und sechs Monate nach der Transplantation wurden ungefähr die Hälfte der Patienten mit einem Statin behandelt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit den Ergebnissen von GASTON et al. nur teilweise überein. In der KHK-Population kam es nach dem Ereignis zu einer Therapieintensivierung.

Sowohl in der KHK- als auch in der cAVK-Population erhielten die Patienten nach dem kardiovaskulären Ereignis eine intensivere kardioprotektive Therapie. In der KHK-Population erhielten 89,7 % und in der cAVK-Population erhielten 82,4 % eine kardioprotektive Therapie. Nach dem pAVK-Ereignis wurden lediglich 56 % mit einer kardioprotektiven Therapie eingestellt und somit wurden weniger Patienten therapiert als vor dem kardiovaskulären Ereignis. Die kardioprotektive Therapie war in der vorliegenden Arbeit intensiver als bei CARPENTER et al.. Demnach erhielten 43 % eine kardioprotektive Therapie. Laut GASTON et al. wurden 60 % der Patienten nach einem kardiovaskulären Ereignis mit Aspirin therapiert.

Hinsichtlich der Therapie mit Antidiabetika, konnte in keiner Population eine gesteigerte Therapieintensität festgestellt werden. In der KHK-Population wurden 80 % der Diabetiker mit einem Antidiabetikum therapiert und in der pAVK-Population wurden 72,7 % der Diabetiker behandelt. Nach dem cAVK-Ereignis wurden weniger Patienten mit einem Antidiabetikum therapiert (66,7 %) als vor dem kardiovaskulären Ereignis. Nach CARPENTER et al. wurden 72 % der Patienten mit einem Antidiabetikum therapiert. In der vorliegenden Population sind die Ergebnisse mit CARPENTER et al. vergleichbar.

Vergleicht man die Therapieintensität zum Zeitpunkt B (Aufzeichnung der Therapie ungefähr ein Jahr nach dem Ereignis) und zum Zeitpunkt C (Aufzeichnung der letzten verfügbaren Therapie) konnte folgendes festgestellt werden: In der KHK- als auch in der pAVK-Population wurden die Patienten nicht intensiver therapiert, es konnte keine Veränderung in der Therapie gezeigt werden. In der cAVK-Population nahm die Therapieintensität ab. Dabei lag der zeitliche Abstand zwischen Medikationserfassung und Ereignis 5,2 ($\pm 2,30$) Jahre. Hinsichtlich der Statin-Therapie wurden 47,1 % der Patienten therapiert und 58,8 % erhielten eine kardioprotektive Therapie. Es gibt jedoch keine spezifischen und erklärlichen Gründe für die Abnahme der Therapieintensität zu diesem Zeitpunkt.

Die Guideline-Konformität wurde in dieser Arbeit mit Hilfe von ausgewählten Behandlungsleitlinien beurteilt. Ein Patient gilt als guidelinekonform therapiert, wenn folgende Zielwerte vorliegen: Blutdruck ($\leq 130/80$ mmHg), HbA1c ($\leq 7,5$ %), LDL-Cholesterin (< 100 mg/dL), Vorliegen einer Statin-Therapie und Vorliegen einer kardioprotektiven Therapie. Insgesamt 11,6 % der Patienten wurden guidelinekonform therapiert. Bei 26,1 % der Patienten war ein Risikofaktor, bei 36,2 % waren zwei Risikofaktoren und bei 20,3 % waren drei Risikofaktoren optimal therapiert. 5,8 % konnten keinen geforderten Zielwert erreichen und wurden somit nicht optimal therapiert.

Laut CARPENTER et al. hatten 69 % der Patienten einen systolischen Blutdruck ≥ 130 mmHg und einen diastolischen Blutdruck ≥ 80 mmHg. Die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit waren besser, demnach hatten 47,1 % der Patienten einen Blutdruck außerhalb des Zielbereichs.

Nach KURNATOWSKA et al. war der durchschnittliche systolische Blutdruck 130 (± 12) mmHg und der durchschnittliche diastolische Blutdruck 79 (± 9) mmHg. Die Ergebnisse sind mit der vorliegenden Analyse vergleichbar. Der systolische Blutdruck lag bei 130,7 ($\pm 1,85$) mmHg und der diastolische Blutdruck lag bei 76,5 ($\pm 2,04$) mmHg.

In der vorliegenden Analyse wurden 55,7 % der Patienten mit einem Statin behandelt. Davon hatten lediglich 53,8 % ein LDL-Cholesterin im geforderten Zielbereich. Der restliche Anteil konnte den Zielwert nicht erreichen. Eine unterschiedliche Dosierung der Statine und die unterschiedliche Potenz der Statine sind Gründe für die geringe Patientenanzahl, die den Zielwert erreichen. Patienten, die den optimalen Zielwert erreicht haben, bekamen eine höhere Dosis Atorvastatin. Die Simvastatin-Dosis hat sich nicht wesentlich geändert. RIELLA et al. untersuchte nierentransplantierte Patienten und deren Therapie bei Dyslipidämie. Diese Studie zeigte ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Arbeit. Demnach kam es zu einer 41 %igen Reduktion des LDL-Cholesterins durch 20 mg Atorvastatin. Um die gleiche Reduktion des LDL-Cholesterins zu erreichen, wurde eine doppelt so hohe Simvastatin-Dosis benötigt. In der vorliegenden Studienpopulation war das LDL-Cholesterin im geforderten Bereich mit einer doppelt so hohen Atorvastatin-Dosis.

In der Population waren 44,3 % der Patienten Diabetiker. Der größte Anteil an Diabetiker ist in der KHK-Population. Bei 25,8 % war der HbA1c außerhalb des geforderten Zielbereichs, obwohl alle Patienten mit mindestens einem Antidiabetikum therapiert wurden.

Obwohl die Patienten zum Teil eine relativ große Anzahl an Arzneimitteln eingenommen haben, um die oben erwähnten Risikofaktoren zu behandeln, wurde der entsprechende Zielwert nicht erreicht. Ein Beispiel dafür ist die Therapie mit Antihypertensiva. Obwohl die Patienten eine Quinrupeltherapie erhielten, wurde der optimale Zielblutdruck ($\leq 130/80$ mmHg) nicht erreicht. Grund dafür könnte eine schlechte Compliance der Patienten sein. Diese konnte jedoch im Rahmen der Arbeit nicht evaluiert werden. Daher könnte es zu folgenden Problemen kommen: Der Patient nimmt ein Medikament nicht oder falsch ein, so könnte der Arzt durch den ausbleibenden Erfolg ein weiteres Medikament oder eine höhere Dosierung verordnen. Dadurch könnte es zu unerwünschten Wirkungen kommen, die sich auf den nierentransplantierten Patienten negativ auswirken können. So könnte es durch eine Überdosierung eines Statins zu einer starken Interaktion mit CNIs kommen, wodurch die Serumspiegel der Statine stark ansteigen und eventuell toxische Wirkungen hervorgerufen werden. Es wäre daher interessant, Untersuchungen anzustellen, um mögliche Compliance-Probleme der Patienten zu verbessern.

Patienten haben nach einer Nierentransplantation ein hohes kardiovaskuläres Risiko. Bei annähernd 40 % der nierentransplantierten Patienten tritt drei Jahre nach der Transplantation ein kardiovaskuläres Ereignis auf (JACOBS et al., 2013). Jedoch profitieren die Patienten von der Nierentransplantation enorm, da das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Dialysepatienten

reduziert ist (GILLIS et al., 2014). Im Vergleich zur gesunden Population wird das Risiko während der Dialyse um 20-40 fach erhöht (YILDIZ et al., 2013).

Die Immunsuppressiva haben einen starken Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko. Die Steroiddosis kann reduziert werden, um das Risiko für Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus zu reduzieren. Des Weiteren kann ein Wechsel von CsA zu Tacrolimus zu besseren Lipidwerten führen. Von diesem Wechsel profitieren vor allem Patienten, die Statine schlecht vertragen (SHIRALI et al., 2008). Jedoch entwickelt sich durch Tacrolimus NODAT häufiger (KDIGO, 2009). Dennoch ist Tacrolimus ein Standardimmunsuppressivum, da es eine bessere Wirkung als CsA aufweist (SHIRALI et al., 2008). Eine bessere Wirksamkeit konnte in vielen Studien bereits gezeigt werden (WEBSTER et al., 2005). Durch den starken Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko werden in Zukunft Immunsuppressiva mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko benötigt. Es wäre daher erstrebenswert, verstärkte Untersuchungen diesbezüglich durchzuführen.

Das kardiovaskuläre Risiko in der Population der Nierentransplantierten wird nicht nur durch traditionelle Risikofaktoren wie Übergewicht, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie sondern auch durch Risikofaktoren wie Infektionen, Abstoßungsreaktionen und Therapie mit Immunsuppressiva beeinflusst (OJO, 2006). Außerdem wird durch eine reduzierte Nierenfunktion die Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen verstärkt (MATSUSHITA et al., 2010). Diese Gründe sind unter anderem für das hohe kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zur nichttransplantierten Population verantwortlich (GILLIS et al., 2014). Außerdem sollte der Patient mehr Eigenverantwortung für seine Gesundheit übernehmen. Dazu gehört zum Beispiel eine regelmäßige Kontrolle und Überwachung des Blutdrucks und des Blutzuckers. Der Patient sollte sich auch ausreichend sportlich betätigen und gegebenenfalls die Ernährung umstellen und mit dem Rauchen aufhören.

Stärken der Studie waren die umfassende Analyse von relevanten Wirkstoffgruppen wie Wirkstoffe zur Blutdruck-Therapie, Dyslipidämie-Therapie, Diabetes mellitus-Therapie und kardioprotektiven Therapie, die aus den Aufzeichnungen extrahiert wurden. Außerdem wurde die Therapie mit relevanten Behandlungsleitlinien verglichen, um die Guideline-Konformität zu beurteilen. Ein weiterer positiver Aspekt ist, dass die Patienten in einzelne Gruppen (KHK-, pAVK- und cAVK-Gruppe) aufgeteilt, analysiert wurden. Dadurch konnte die Arzneimittel-Therapie der einzelnen Populationen besser beurteilt und Detaillergebnisse generiert werden.

Eine **Limitation** der Studie ist jedoch, dass es sich um eine relativ geringe Studienpopulation handelt. Aufgrund von fehlenden Patientendaten mussten einige Patienten aus der Studie

ausgeschlossen werden. Eine Einschränkung der Studie ist die retrospektive Datenerhebung. Ein Großteil der Daten konnte nicht durch elektronische Aufzeichnungen erfasst werden, daher wurden die Daten aus den Ambulanzmappen extrahiert. Etwaige Dokumentationsfehler und inkomplette Aufzeichnungen können zur Unschärfe der Ergebnisse beigetragen haben. Ein weiteres Problem waren unvollständige Patientendaten. Zum Teil wurde die Medikation unleserlich dokumentiert. Es war häufig nicht nachvollziehbar, welche Wirkstoffe der Patient zum angegebenen Zeitpunkt tatsächlich verschrieben bekommen hat. Das Gewicht und die Körpergröße standen bei den meisten Patienten nicht zur Verfügung, weshalb die Population diesbezüglich nicht beschrieben werden konnte.

Abschließend kann man sagen, dass man das kardiovaskuläre Risiko in der Population der Nierentransplantierten und die Bedeutung einer optimalen Behandlung aller Risikofaktoren nicht unterschätzen sollte. Die Behandlung der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen ist sehr wichtig, damit die Funktion der transplantierten Niere aufrechterhalten wird, die Mortalität reduziert wird und die Lebensqualität der Patienten verbessert wird. Die kardioprotektive Therapie ist effektiv und das Potenzial kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren, ist in dieser Population sehr groß.

6. Zusammenfassung

Ziele der Arbeit waren die quantitative und qualitative Analyse der Verschreibungen von relevanten und ausgewählten Wirkstoffgruppen. Es wurden kardiovaskuläre Wirkstoffe wie Arzneimittel zur Blutdruck-Therapie, Diabetes mellitus-Therapie, Dyslipidämie-Therapie und Wirkstoffe zur kardioprotektiven Therapie analysiert. Ebenso wurde die Guideline-Konformität der Medikation beurteilt. In dieser Studie wurden die Daten von 82 Patienten aus der Ambulanz für Nierentransplantation des AKH Wien ausgewertet.

Die Patientendaten wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten erhoben:

- Zeitpunkt A: Aufzeichnung der Therapie ein Jahr vor dem kardiovaskulären Ereignis
- Zeitpunkt B: Aufzeichnung der Therapie ein Jahr nach dem kardiovaskulären Ereignis
- Zeitpunkt C: Aufzeichnung der letzten verfügbaren Therapie

Damit die Arzneimittel-Therapie nach dem kardiovaskulären Ereignis beurteilt werden kann, wurden die Patienten in einzelne Gruppen aufgeteilt: KHK-Population, pAVK-Population und cAVK-Population.

Die Patienten in der KHK-Population wurden intensiver therapiert als die Patienten in der pAVK- und cAVK-Population. Eine Therapieintensivierung konnte in der pAVK-Population nicht festgestellt werden.

Nach dem kardiovaskulären Ereignis wurden die Patienten mit einem KHK-Ereignis am besten mit einem Statin therapiert (69 %). Die Intensität der Therapie hat nach dem Ereignis zugenommen. In der pAVK-Population waren die Patienten am schlechtesten therapiert (40 %). Zwischen Zeitpunkt A und Zeitpunkt B konnte keine Veränderung in der Statin-Therapie festgestellt werden. 58,8 % der Patienten in der cAVK-Population wurden mit einem Statin behandelt, die Patienten wurden nach dem Ereignis intensiver therapiert. Zu keinem Zeitpunkt liegt eine statistisch signifikante Veränderung der Therapie vor.

Eine statistisch signifikante Veränderung in der kardioprotektiven Therapie liegt nicht vor. In der KHK-Population erhielten 89,7 % und in der cAVK-Population erhielten 82,4 % eine kardioprotektive Therapie. In beiden Populationen hat die Intensität der Therapie nach dem Ereignis zugenommen. Nach dem Ereignis erhielten in der pAVK-Population weniger Patienten eine kardioprotektive Therapie als vor dem kardiovaskulären Ereignis (64,7 % versus 56,0 %).

In der pAVK- und cAVK-Population wurden alle Patienten mit mindestens einem Antihypertensivum therapiert. In der KHK-Population wurden 96,6 % behandelt. Die meisten Patienten mit einem KHK-Ereignis wurden mit zwei Antihypertensiva therapiert (42,9 %). Nach einem pAVK-Ereignis erhielten die meisten Patienten eine Tripeltherapie (40 %) und nach einem cAVK-Ereignis erhielt die Mehrheit der Patienten eine Quinrupeltherapie (35,3 %). In der cAVK-Population wurden die Patienten am intensivsten behandelt. β -Blocker und CCB wurden bei allen Patienten am häufigsten eingesetzt.

Die größte Anzahl an Diabetiker ist in der KHK-Population, die am intensivsten mit Antidiabetika therapiert wurden (80 %). In allen Populationen wurden die Patienten am häufigsten mit Insulin behandelt. In der KHK-Population erhielten 75 % ein Insulin, in der pAVK-Population 50 % und in der cAVK-Population 100 %.

Die Guideline-Konformität der Patienten wurde hinsichtlich der Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und auf Vorliegen einer kardioprotektiven Therapie beurteilt.

- ✓ HbA1c ($\leq 7,5$ %)
- ✓ Statin-Therapie vorhanden und LDL-Cholesterin (< 100 mg/dL)
- ✓ Blutdruck ($\leq 130/80$ mmHg)
- ✓ Kardioprotektive Therapie vorhanden

11,6 % der Patienten konnten die geforderten Zielwerte erreichen. Bei 36,2 % wurden zwei Risikofaktoren optimal therapiert, bei 26,1 % wurde ein Risikofaktor therapiert und bei 20,3 % wurden drei Risikofaktoren therapiert. Bei 5,8 % wurde kein Risikofaktor optimal therapiert.

Bei 46,2 % der Patienten war das LDL-Cholesterin außerhalb des Zielbereichs (≥ 100 mg/dL), obwohl die Patienten mit einem Statin behandelt wurden. Die Patienten wurden mit einer durchschnittlichen Dosis von 13,3 ($\pm 2,72$) mg Atorvastatin und einer durchschnittlichen Dosis von 23,6 ($\pm 5,45$) mg Simvastatin therapiert. Liegt das LDL-Cholesterin im optimalen Bereich wird eine höhere Atorvastatin-Dosis eingesetzt. Die durchschnittliche Dosis liegt bei 20,4($\pm 4,60$) mg.

47,1 % der Patienten hatten einen Blutdruck $> 130/80$ mmHg, obwohl alle Patienten mit mindestens einem Antihypertensivum behandelt wurden. Die meisten Patienten wurden mit vier Antihypertensiva therapiert (30,3 %). Jene Patienten die einen Blutdruck im Zielbereich hatten wurden am häufigsten mit zwei Antihypertensiva therapiert (37,8 %).

25,8 % der Diabetiker hatten einen erhöhten HbA1c ($> 7,5$ %). Obwohl diese Patienten mit mindestens einem Antidiabetikum behandelt wurden, konnte der optimale Zielwert nicht erreicht

werden. Hingegen wurden nicht alle Patienten, die einen $\text{HbA1c} \leq 7,5 \%$ hatten mit einem Antidiabetikum therapiert.

In der Population der nierentransplantierten Patienten darf das kardiovaskuläre Risiko keinesfalls unterschätzt werden. Die effektive Behandlung der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen ist sehr wichtig, um die Mortalität zu reduzieren und die Transplantatfunktion zu verlängern. Die kardioprotektive Therapie ist effektiv und das Potenzial kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren, ist in dieser Population sehr groß. Es sind weitere Studien notwendig, die die kardioprotektive Therapie und die Therapie der spezifischen Risikofaktoren beschreibt und beurteilt, damit die Patienten noch besser therapiert werden können.

7. Abstract Deutsch

Hintergrund und Ziel: Nach einer Nierentransplantation sind die Patienten einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt. Ursachen dafür sind „traditionelle“ Risikofaktoren wie Übergewicht, Rauchen, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Hypertonie und Risikofaktoren wie die Therapie mit Immunsuppressiva, Abstoßungsreaktionen und Infektionen. Die Ziele der Arbeit waren die quantitative und qualitative Analyse der Verschreibungen von relevanten und ausgewählten Wirkstoff-Gruppen, sowie die Beurteilung der Guideline-Konformität.

Methodik: Es wurden 82 nierentransplantierte Patienten des AKH-Wien mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis in die retrospektive Querschnittstudie aufgenommen. Die Analyse erfolgte in drei verschiedene Gruppen: KHK-Population, pAVK-Population, cAVK-Population. Es wurde beurteilt, ob sich an der Therapie nach dem kardiovaskulären Ereignis etwas verändert hat. Die Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen wurden in einer eigenen Gruppe bewertet. Die Guideline-Konformität der Patienten wurde hinsichtlich der Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und auf Vorliegen einer kardioprotektiven Therapie beurteilt.

Resultate: Nach dem kardiovaskulären Ereignis waren die Patienten mit einem KHK-Ereignis am besten eingestellt. In dieser Population bekamen die meisten Patienten eine Statin-Therapie (69 %), eine kardioprotektive Therapie (89,7 %) und eine intensive Therapie mit Antidiabetika (80 %). In der pAVK-Population hat sich an der Intensität der Therapie nach dem Ereignis nichts geändert. Es bekamen weniger Patienten eine kardioprotektive Therapie (64,7 % vs. 56 %). Es konnte keine wesentliche Veränderung bei der Therapie mit Statinen festgestellt werden (41,2 % vs. 40 %). Bei der Therapie mit Antidiabetika wurden die Patienten in der cAVK-Population am schlechtesten therapiert (66,7 %).

Hinsichtlich der Beurteilung der Guideline-Konformität wurden 55,7 % mit einem Statin behandelt, davon hatten 53,8 % ein LDL-Cholesterin im Zielbereich (< 100 mg/dL). Durch eine höhere Dosis Atorvastatin konnte ein optimaler LDL-Cholesterinwert erreicht werden. 52,9 % der Patienten konnten den vorgegebenen Zielblutdruck von $\leq 130/80$ mmHg erreichen. 74,2 % der Diabetiker hatten einen HbA1c $\leq 7,5$ %.

Zusammenfassung: In der KHK-Population wurden die Patienten am intensivsten therapiert im Vergleich zur pAVK- und cAVK-Population. Hinsichtlich der Therapie der Risikofaktoren gibt es noch Verbesserungsbedarf. Der Risikofaktor Dyslipidämie war bei den Patienten am schlechtesten therapiert.

8. Abstract Englisch

Background and Objective: Kidney transplant recipients are at increased risk for cardiovascular events due to traditional risk factors, like obesity, smoking, diabetes, dyslipidemia, hypertension and to other risk factors (i.e. immunosuppression, infections and rejections). The aims of this thesis were quantitatively and qualitatively analyse cardiovascular drug prescriptions in patients with cardiovascular events and to assess risk factor treatment compliance with relevant treatment guidelines.

Methods: 82 kidney transplant recipients of the Vienna General Hospital were included in this retrospective crosssectional study. The prescription profiles of three different patient groups (coronary heart disease CHD-, peripheral arterial disease PAD- and cerebral arterial disease CAD-patients) were analysed to determine changes in therapy after a cardiovascular event. Actual prescriptions were compared to recommendations of relevant treatment guidelines for the risk factors of hypertension, diabetes, dyslipidemia and cardiovascular risk management.

Results: After a CHD event the patients were more intensively treated compared to patients with PAD or CAD events. Cardioprotective therapy prescriptions increased as did dyslipidemia and diabetes therapy. The cardiovascular event did not have any input on medicines prescriptions in PAD patients. Analysis of drug prescriptions after five to seven years did not show any changes in CHD- and PAD-patients, whereas the cardioprotective medication use in CAD patients declined. Only 11,6 % of patients were treated sufficiently regarding all investigated risk factors. In 23,6 % of patients two risk factors (i.e. hypertension and cardioprotective medication use) were treated according to treatment guidelines. Only half of the patients (55,7 %) in need of a statin were treated. 46,2 % did not reach the LDL-cholesterol treatment target. 25,8 % of diabetics patients had a HbA1c > 7,5 %, despite an antidiabetic therapy.

Conclusions: CHD patients were more intensively treated than PAD- or CAD-patients. The analysis of all risk factors showed a substantial room for improvement. Dyslipidemia is the most common insufficiently treated risk factor.

9. Abkürzungsverzeichnis

ACEI	Aniotensin Converting Enzym-Inhibitor
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	Arteriovenös
BMI	Body mass index
BMS	Bare-metal stent
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCB	Calzium-Canal-Blocker
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CoA	Coenzym A
CrCl	Creatinin-Clearance
CsA	Ciclosporin A
CV	Kardiovaskulär
DPP-4	Dipeptidyl-peptitase 4
DES	Drug-eluting stent
EKG	Elektrokardiogramm
ESRD	End stage renal disease
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIP	Glukose-abhängiges-insulinotropes Peptid
GLP-1	Glukagon-like peptid 1
HD	Hämodialyse
HDL	High-density lipoprotein
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IL-2	Interleukin-2
KHK	Koronare Herzerkrankung

LDL	Low-density lipoprotein
MI	Myokardinfarkt
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mTOR	Mammalian target of rapamycin
mTORI	Mammalian target of rapamycin-Inhibitoren
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
NODAT	New-onset Diabetes mellitus after Transplantation
NSTEMI	Non ST-elevation myocardial infarction
NTX	Nierentransplantation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PD	Peritonealdialyse
PDE	Phosphodiesterase
PPAR- γ	Peroxisome proliferator activated receptor γ
PRD	Primary renal disease
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
TIA	Transiente ischämische Attacken
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenüberleben an Dialyse und Transplantation (nach WEIGAND et al., 2015)....	7
Abbildung 2: Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen durch CNI und Steroide (nach GILLIS et al., 2014).....	14
Abbildung 3: Zeitpunkte, an denen die Therapie erhoben wurde.....	41
Abbildung 4: Zeitpunkte, an denen die Therapie bei Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen erhoben wurde	42
Abbildung 5: Fluss der Rekrutierung der Studienteilnehmer	44
Abbildung 6: Aufteilung der Grunderkrankungen (nach ERA-EDTA)	46
Abbildung 7: Verschreibungshäufigkeit der Immunsuppressiva	46
Abbildung 8: Anzahl der Antihypertensiva in der KHK-Population.....	48
Abbildung 9: Statin-Therapie in der KHK-Population.....	48
Abbildung 10: Kardioprotektive Therapie in der KHK-Population	49
Abbildung 11: Anzahl der Antihypertensiva in der pAVK-Population.....	52
Abbildung 12: Statin-Therapie in der pAVK-Population.....	53
Abbildung 13: Kardioprotektive Therapie in der pAVK-Population	54
Abbildung 14: Therapie mit Antihypertensiva in der pAVK-Population	55
Abbildung 15: Anzahl der Antihypertensiva in der cAVK-Population	58
Abbildung 16: Statin-Therapie in der cAVK-Population.....	59
Abbildung 17: Kardioprotektive Therapie in der cAVK-Population.....	60
Abbildung 18: Therapie mit Antihypertensiva in der gesamten Population	63
Abbildung 19: Statin-Therapie in der gesamten Population.....	64
Abbildung 20: Kardioprotektive Therapie in der gesamten Population	64
Abbildung 21: Therapie mit Antidiabetika in der gesamten Population.....	65
Abbildung 22: Anzahl der Antihypertensiva bei Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen	66
Abbildung 23: Statin-Therapie bei Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen	67
Abbildung 24: Kardioprotektive Therapie bei Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen ...	67
Abbildung 25: Guideline-Konformität der gesamten Population	69
Abbildung 26: Wirkstoffe der Statine (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurden.....	111
Abbildung 27: Wirkstoffe der β -Blocker (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurden.....	111
Abbildung 28: Wirkstoffe der CCB (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurden	112
Abbildung 29: Wirkstoffe der ACEI (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurden	112
Abbildung 30: Wirkstoffe der ARB (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurden	113
Abbildung 31: Reserveantihypertensiva (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurden.....	113
Abbildung 32: Kardioprotektive Therapie (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurde.....	114

Abbildung 33: Wirkstoffe der Sulfonylharnstoffe (%), die vor und nach kardiovaskulären Ereignissen eingesetzt wurden.....	114
Abbildung 34: Insuline (%), die vor und nach kardiovaskulären Ereignissen eingesetzt wurden..	115
Abbildung 35: Wirkstoffe der DPP-4-Inhibitoren (%), die vor und nach kardiovaskulären Ereignissen eingesetzt wurden.....	115

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Niereninsuffizienz nach GFR (nach KDIGO 2012a).....	2
Tabelle 2: Einteilung der Grunderkrankungen nach den fünf PRD-Gruppen.....	3
Tabelle 3: Nierentransplantation in Österreich im Jahr 2014 (nach GOEG 2014)	6
Tabelle 4: Vergleich der Lebenserwartung unter Dialysebehandlung und nach Nierentransplantation (nach PROTZEL et al., 2015).....	7
Tabelle 5: Auswirkung der Immunsuppressiva auf das kardiovaskuläre Risiko (nach GILLIS et al., 2014, SHIRALI et al., 2008)	15
Tabelle 6: Unerwünschte Wirkungen der wichtigsten Immunsuppressiva (nach DANOVITCH, 2005, PALIEGE et al., 2015)	16
Tabelle 7: Risikofaktoren, die eine Hypertonie auslösen können (nach WADEI et al., 2010 und KDIGO, 2009).....	17
Tabelle 8: Mechanismen der CNI-induzierten Hypertonie (nach WADEI et al., 2010)	18
Tabelle 9: Nicht-modifizierbare, modifizierbare und potenziell-modifizierbare Risikofaktoren, die bei der Entstehung von NODAT eine wichtige Rolle spielen (nach MASKEY, 2014)	19
Tabelle 10: Potentieller Pathomechanismus der wichtigsten Immunsuppressiva, die NODAT auslösen können (nach PHAM et al., 2011)	20
Tabelle 11: Potentieller Pathomechanismus der wichtigsten Immunsuppressiva, die Dyslipidämie auslösen können (nach RIELLA et al., 2012).....	22
Tabelle 12: Indikationen der wichtigsten Antihypertensiva bei nierentransplantierten Patienten (nach KDIGO, 2009)	27
Tabelle 13: Antidiabetika, die bei nierentransplantierten Patienten eingesetzt werden (nach KDIGO, 2009).....	30
Tabelle 14: Wichtige CYP3A4-Inhibitoren (nach RIELLA et al., 2012)	32
Tabelle 15: Reduktion des LDL-Cholesterins (%) in Abhängigkeit von der Dosis und Art des Statins (nach RIELLA et al., 2012)	32
Tabelle 16: Auswirkung der Lipidsenker auf das Lipidprofil (nach SHIRALI et al., 2008)	33
Tabelle 17: Wichtige Lipidsenker, die bei nierentransplantierten Patienten eingesetzt werden (nach RIELLA et al., 2012)	34
Tabelle 18: Behandlungsleitlinien der kardioprotektiven Therapie nach kardiovaskulären Ereignissen (nach ESC, 2012, ESC, 2011).....	36
Tabelle 19: Beurteilung der Guideline-Konformität anhand der Risikofaktoren	43
Tabelle 20: Geschlecht und Alter der Studienteilnehmer.....	45
Tabelle 21: Zeitlicher Abstand zwischen Transplantation und kardiovaskulären Ereignis	45
Tabelle 22: Medikation der Patienten in der KHK-Population zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B	50
Tabelle 23: Medikation der Patienten in der KHK-Population zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C	51
Tabelle 24: Medikation der Patienten in der pAVK-Population zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B.....	56
Tabelle 25: Medikation der Patienten in der pAVK-Population zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C.....	57

Tabelle 26: Medikation der Patienten in der cAVK-Population zum Zeitpunkt A und zum Zeitpunkt B.....	61
Tabelle 27: Medikation der Patienten in der cAVK-Population zum Zeitpunkt B und zum Zeitpunkt C	62
Tabelle 28: Guideline-Konformität der gesamten Population, aufgeteilt nach einzelne Risikofaktoren.....	71
Tabelle 29: Klinische Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Dyslipidämie.....	72
Tabelle 30: Relevante Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Dyslipidämie	73
Tabelle 31: Einteilung der Blutdruckwerte nach der Anzahl der Antihypertensiva	75
Tabelle 32: Klinische Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Hypertonie	75
Tabelle 33: Relevante Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Hypertonie	76
Tabelle 34: Klinische Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Diabetes mellitus	77
Tabelle 35: Relevante Daten zur Beurteilung des Risikofaktors Diabetes mellitus	77
Tabelle 36: Vorliegen einer kardioprotektiven Therapie	78
Tabelle 37: Beschreibung der Guideline-Konformität nach Therapiezielen	79
Tabelle 38: Medikation der Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen zum Zeitpunkt A1 und zum Zeitpunkt B1	109
Tabelle 39: Medikation der Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen zum Zeitpunkt A2 und zum Zeitpunkt B2	110

12. Literaturverzeichnis

ACIKEL S, YILDIRIR A, AYDINALP A, DEMIRTAS K, BAL U, KAYNAR G, OZIN B, KARAKAYALI H, MUDERRISOGLU H, HABERAL M. Incidence of Aspirin Resistance and Ist Relationship With Cardiovascular Risk Factors and Graft Function in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2008; 40(10):3485-3488

AKTORIES K, FÖRSTERMANN U, HOFMANN FB, STARKE K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 11. Auflage, 1-1215, FORTH W, HENSCHLER D, RUMMEL W Urban und Fischer in Elsevier, 2013(978-3-437-42523-3)

ARJONA FERREIRA JC, CORRY D, MOGENSEN CE, SLOAN L, XU L, GOLM GT, GONZALEZ EJ, DAVIES MJ, KAUFMAN KD, GOLDSTEIN BJ. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:579-587

ARMITAGE J, BOWMAN L, WALLENDZSUS K, BULBULIA R, RAHIMI K, HAYNES R, PARISH S, PETO R, COLLINS R. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12.604 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomized trial. *Lancet* 2010; 376(9753):1658-1669

ASHLEY C, MORLIDGE C. Introduction to Renal Therapeutics 1th Edition, Deutscher Apotheker Verlag, 2008 (978-3769243284)

BAIGENT C, LANDRAY M, LEAPER C, ALTMANN P, ARMITAGE J, BAXTER A, CAIRNS HS, COLLINS R, FOLEY RN, FRIGHI V, KOURELLIAS K, RATCLIFFE PJ, ROGERSON M, SCOBLE JE, TOMSON CRV, WARWICK G, WHEELER DC. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) Study: Biochemical Efficacy and Safety of Simvastatin and Safety of Low-Dose Aspirin in Chronic Kidney Disease. *AM J Kidney Disease* 2005; 45(3):473-484

BAIGENT C, BLACKWELL L, COLLINS R, EMBERSON J, GODWIN J, PETO R, BURING J, HENNEKENS C, KEARNEY P, MEADE T, PATRONO C, RONCAGLIONI MC, ZANCHETTI A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative met-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678):1849-1860

BAIGENT C, BLACKWELL L, EMBERSON J, HOLLAND LE, REITH C, BHALA N, PETO R, BARNES EH, KEECH A, SIMES J, COLLINS R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670-1681

BAKRIS GL. Lipid disorders in uremia and dialysis. *Contrib Nephrol* 2012; 178:100-105

BANGASH F, AGARWAL R . Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(3):656-64

BELL DS, BAKRIS GL, MCGILL JB. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(3):234-238

BRAVO P, FELGUEIRAS J, SANTOS C, OLIVEIRA C, PONCE P. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors After Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2008; 40(3):740-742

BROWN DX, EVANS M. Choosing between GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: A Pharmacological Perspective. *J Nutr Metab* 2012; 2012:381713

BUDDE K, LEHNER F, SOMMERER C, REINKE P, ARNS W, EISENBERGER U, WÜTHRICH RP, MÜHLFELD A, HELLER K, PORSTNER M, VEIT J, PAULUS EM, WITZKE O. Five-year outcome in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *Am J Transplant* 2015; 15(1):119-128

CARPENTER MA, WEIR MR, ADEY DB, HOUSE AA, BOSTOM AG, KUSEK JW. Inadequacy of cardiovascular risk factor management in chronic kidney transplantation- evidence from the FAVORIT study. *Clin Transplant* 2012; 26(4):438-446

CHAIT A, HEINECKE JW. Lipoprotein modification: cellular mechanismus. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5:365,70

CHAPMAN JR. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Transplantation* 2010; 89(6):644-645

CHMIELEWSKI M, BRYL E, MARZEC L, ALEKSANDROWICZ E, WITKOWSKI JM, RUTKOWSKI B. Expression of scavenger receptor CD36 in chronic renal failure patients. *Artif Organs* 2005; 29:608-614

CLEMENT DL, DE BUYZERE ML, DE BACQUER DA, DE LEEUW PW, DUPREZ DA, FAGARD RH, GHEERAERT PJ, MISSAULT LH, BRAUN JJ, SIX RO, VAN DER NIEPEN P, O'BRIEN E. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348(24):2407-2415

CRITCHLEY J, CAPEWELL S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1:CD003041

DANOVITCH GM. Options for Patients with Kidney Failure. in Handbook of Kidney Transplantation; 4th Edition; S.1 – 134 , G. M. DANOVITCH; Lippincott Williams & Wilkins, 2005 (978-0-7817-5322-7)

De GROEN PC. Cyclosporine, low-density lipoprotein and cholesterol. Mayo Clin Proc 1988; 63:1012-1021

DGFN 2014 Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Das Nierenportal <http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich/dialyse.html>, zuletzt abgerufen am 09.12.2015

DICHTL W, DULAK J, FRICK M, ALBER HF, SCHWARZACHER SP, ARES MP, NILSSON J, PACHINGER O, WEIDINGER F. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:58-63

EKBERG H, BERNASCONI C, TEDESCO-SILVA H, VÍTKO S, HUGO C, DEMIRBAS A, ACEVEDO RR, GRINYÓ J, FREI U, VANRENTERGHEM Y, DALOZE P, HALLORAN P. Calcineurin-inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. Am J Transplant 2009; 9(8):1876-1885

EKBERG H, TEDESCO-SILVA H, DEMIRBAS A, VÍTKO S, NASHAN B, GÜRKAN A, MAGREITER R, HUGO C, GRINYÓ JM, FREI U, VANRENTERGHEM Y, DALOZE P, HALLORAN PF. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 2007; 357(25):2562-2575

EL-AGROUDY AE, WAFA EW, GHEITH OE, SHEHAB EL-DEIN AB, GHONEIM MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. Transplantation 77 2004; 77(9):1381-1385

ERA-EDTA European Renal Association European Dialysis and Transplant Association <http://www.era-edta-reg.org/prd.jsp> zuletzt abgerufen am 18.01.2015

ERDOGAN D, GULLU H, CALISKAN M, YILDIRIM E, BILGI M, ULUS T, SEZGIN N, MUDERRISOGLU H. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. Int J Clin Pract 2005; 59(11):1276-1282

ESC 2011 European Society of Cardiology ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease. European Heart Journal 2011; 32(22):2851-2906

ESC 2012 European Society of Cardiology European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal 2012; 33(13):1635-1701

ESC 2015 European Society of Cardiology 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2016; 37(3):267-315

FLECHNER SM, GLYDA M, COCKFIELD S, GRINYÓ J, LEGENDRE Ch, RUSS G, STEINBERG S, WISSING KM, TAI SS. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. Am J Transplant 2011; 11(8):1633-1644

FOLEY RN, COLLINS AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. J Am Soc Nephrol 2007; 18(10):2644-2648

GARCIA-LOPEZ E, CARRERO JJ, SULIMAN ME, LINDHOLM B, STENVINKEL P. Risk factors for cardiovascular disease in patients undergoing peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2007; 27(2):205-209

GASTON RS, KASISKE BL, FIEBERG AM, LEDUC R, COSIO FC, GOURISHANKAR S, HALLORAN PF, HUNSICKER L, RUSH D, MATAS AJ. Use of Cardioprotective Medications in Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant 2009; 9(8): 1811-1815

GHISDAL L, VAN LAECKE S, ABRAMOWICZ MJ, VANHOLDER R, ABRAMOWICZ D. New-Onset Diabetes after renal transplantation. Diabetes Care 2012; 35(1):181-188

GILLIS KA, PATEL RK, JARDINE AG. Cardiovascular complications after transplantation: Treatment options in solid organ recipients. Transplant Rev(Orlando) 2014; 28(2):47-55

GOEG 2014 Transplant-Jahresbericht 2014
<http://www.goeg.at/cxdata/media/download/berichte/txjahresbericht2014.pdf> zuletzt abgerufen am 17.03.2016

GORE JL, PHAM PT, DANOVITCH GM, WILKINSON AH, ROSENTHAL JT, LIPSHUTZ GS, SINGER JS. Obesity and outcome following renal transplantation. Am J Transplant 2006; 6(2):357-363

GROTZ W, SIEBIG S, OLSCHESKI M, STREY CW, PETER K. Low-dose aspirin therapy is associated with improved allograft function and prolonged allograft survival after kidney transplantation. Transplantation 2004; 77(12):1848-1853

HARMANKAYA O, AKALIN N, AKAY H, OKUTURLAR Y, ERTURK K, KAPTANOGULLARI H, KOCOGLU H. Comparison of risk factors for cardiovascular disease in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clinics(Sao Paulo)* 2015; 70(9):601-605

HASSAN Y, AL-RAMAHI R, ABD AZIZ N, GHAZALI R. Drug use and dosing in chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38(12):1095-103

HECKING M, KAINZ A, WERZOWA J, HAIDINGER M, DÖLLER D, TURA A, KARABOYAS A, HÖRL WH, WOLZT M, SHARIF A, RODEN M, MORO E, PACINI G, PORT FK, SÄEMANN MD. Glucose Metabolism After Renal Transplantation. *Diabetes Care* 2013; 36(9):2763-2771

HILLEBRAND U, SUWELACK BM, LOLEY K, LANG D, REUTER S, AMLER S, PAVENSTÄDT H, HAUSBERG M, BÜSSEMAKER E. Blood pressure, antihypertensive treatment, and graft survival in kidney transplant patients. *Transpl Int* 2009; 22(11):1073-1080

HOLDAAS H, FELLSTRÖM B, JARDINE AG, HOLME I, NYBERG G, FAUCHALD P, GRÖNHAGEN-RISKA C, MADSEN S, NEUMAYER HH, COLE E, MAES B, AMBÜHL P, OLSSON AG, HARTMANN A, SOLBU DO, PEDERSEN TR. Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374):2024-2031

JACOBS AK, KUSHNER FG, ETTINGER SM, GUYTON RA, ANDERSON JL, OHMAN EM, ALBERT NM, ANTMAN EM, ARNETT DK, BERTOLET M, BHATT DL, BRINDIS RG, CREAGER MA, DeMETS DL, DICKERSIN K, FONAROW GC, GIBBSON RJ, HALPERIN JL, HOCHMAN JS, KOSTER MA, NORMAND SL, ORTIZ E, PETERSON ED, ROACH WH Jr, SACCO RL, SMITH SC Jr, STEVENSON WG, TOMASELLI GF, YANCY CW, ZOGHBI WA, HAROLD JG, HE Y, MANGU PB, QASEEM A, SAYRE MR, SOMERFIELD MR. ACCF/AHA clinical practice guideline methodology summit report: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(2):213-265

JACOBSEN LV, HINDSBERGER C, ROBSON R, ZDRAVKOVIC M. Effect on renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(6):898-905

JUBELIRER SJ. Hemostatic abnormalities in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1985; 5(5):219-225

KAO TW, HUANG JW, HUNG KY, CHANG YY, CHEN PC, YEN CJ, CHEN YM, CHUS TS, WU MS, TSAI TJ, WU KD, WANG JD. Life expectancy, expected years of life lost and survival of hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Nephrol* 2010; 23(6):677-682

KAPLAN B, QAZI Y, WELLEN JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev(Orlando)* 2014; 28(3):126-133

KARMAKAR S, NATARAJAN A. Kidney Transplantation. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2012; 13(6):285-291

KASISKE BL, KLINGER D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(4):753-759

KASISKE B, COSIO FG, BETO J, BOLTON K, CHAVERS BM, GRIMM R Jr, LEVIN A, MASRI B, PAREKH R, WANNER C, WHEELER DC, WILSON PW, . Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004; 4(7):13-53

KASISKE BL, de MATTOS A, FLECHNER SM, GALLON L, MEIER-KRIESCHE HU, WEIR MR, WILKINSON A. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8(7):1384-1392

KASSIMATIS TI, GOLDSMITH DJ. Statins in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Pharmacol Res* 2014; 88:62-73

KASSIMATIS TI, KONSTANTINOPOULOS PA. The role of statins in chronic kidney disease (CKD): friend or foe?. *Pharmacol Ther* 2009; 122(3):312-323

KESIRAJU S, PARITALA P, MAHESWARA RAO CH U, SAHARIAH S. New onset of diabetes after transplantation- An overview of epidemiology, mechanism of development and diagnosis. *Transpl Immunol* 2014; 30(1):52-58

KDIGO 2009 Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl3):1-155

KDIGO 2012a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter.*; 3(Suppl. 2013): 1–150

K/DOQUI 2003 Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003, 41(Suppl. 3):1-91

KHONG JM, PING CHONG CH. Prevention and management of new-onset diabetes mellitus in kidney transplantation. *Neth J Med* 2014; 72(3):127-134

KIMBERLY RP, PLOTZ PH. Aspirin-induced depression of renal function. *N Engl J Med* 1977; 296(8):418-424

KOBASHIGAWA JA, KASISKE BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997; 63(3):331-338

KRAMAR R 2013 Nierenersatztherapie in Österreich 2013
<http://www.nephro.at/oedr2013/oedr2013.htm> zuletzt abgerufen am 15.02.2016

KROGER K, STANG A, KONDRATIEVA J, MOEBUS S, BECK E, SCHMERMUND A, MOHLENKAMP S, DRAGANO N, SIEGRIST J, JOCKEL KH, ERBEL R. Prevalence of peripheral arterial disease- results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* 2006; 21(4):279-285

KURNATOWSKA I, KRÓLIKOWSKI J, JESIONOWSKA K, MARCZAK A, KRAJEWSKA J, ZBRÓG Z, NOWICKI M. Prevalence of arterial hypertension and the number and classes of antihypertensive drugs prescribed for patients late after kidney transplantation. *Ann Transplant* 2012; 17(1):50-57

KWAK B, MULHAUPT F, MYIT S, MACH F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6(12):1399-1402

LAW MR, MORRIS JK, WALD NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665

LENTINE KL, BRENNAN DC, SCHNITZLER MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(2):496-506

LENTINE KL, VILLINES TC, XIAO H, SCHNITZLER MA, BRENNAN DC, ABBOTT KC, HAUPTMANN PJ. Cardioprotective Medication Use After Acute Myocardial Infarction in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2011; 91(10):1120-1126

LEVEY AS, BETO JA, CORONADO BE, EKNOYAN G, FOLEY RN, KASISKE BL, KLAG MJ, MAILLOUX LU, MANSKE CL, MEYER KB, PARFREY PS, PFEFFER MA, WENGER NK, WILSON PW, WRIGHT JT. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5):853-906

LI PK-T, KWAN BC-H, KO GT-C, CHOW K-M, LEUNG CB, SZETO C-C. Treatment of metabolic syndrome in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2009; 29(2):149-153

LI Z, MAGLIONE M, TU W, MOJICA W, ARTERBURN D, SHUGARMAN LR, HILTON L, SUTTORP M, SOLOMON V, SHEKELLE PG, MORTON SC. Meta-analysis: Pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142(7):532-546

LIGTENBERG G, HENE RJ, BLANKESTIJN PJ, KOOMANS HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(2):368-373

LIPSKA KJ, BAILEY CJ, INZUCCHI SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34(6): 1431-1437

LOPES R, LOURENCO P, MASCARENHAS J, AZEVEDO A, BETTENCOURT P . Spironolactone therapy in heart failure patients with chronic kidney disease. *Clin Cardiol* 2009; 32(10):597

MALVEZZI P, ROSTAING L. The safety of calcineurin inhibitors for kidney transplant patients. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(10):1531-1546

MANGE KC, FELDMAN HI, JOFFE MM, FA K, BLOOM RD. Blood pressure and the survival of renal allograft from living donors. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(1):187-193

MASKEY R. New-Onset Diabetes after Transplant (NODAT). *athmandu Univ Med J (KUMJ)* 2014, 12(48):301-305

MATSUSHITA K, VAN DER VELDE M, ASTOR BC, WOODWARD M, LEVEY AS, DE JONG PE, CORESH J, GANSEVOORT RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9731):2073-2081

MEIER-KRIESCHE HU, SCHOLD JD, SRINIVAS TR, REED A, KAPLAN B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004; 4(10):1662-1668

MONAMI M, DICEMBRINI I, MANNUCCI E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(1):48-56

MUCHA L, STEPHENSON J, MORANDI N, DIRANI R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med* 2006; 3(4):279-291

NEUVONEN PJ, NIEMI M, BACKMAN JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(6):565-581

OLIVERAS A, ROQUER J, PUIG JM, RODRIGUEZ A, MIR M, ORFILA A, MASRAMON J, LOVERAS J. Stroke in renal transplant recipients: epidemiology, predictive risk factors and outcome. *Clin Transplant* 2003; 17(1): 1-8

OJO AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82(5):603-611

PALIEGE A, BAMOULID J, BACHMANN F, STAECK O, HALLECK F, KHADZHYNOV D, BRAKEMEIER S, DÜRR M, BUDDE K. Immunosuppression and its use in kidney transplantation. *Urologe A* 2015; 54(10):1376-1384

PEDRAZA F, ROTH D. Medical Management of the Kidney Transplant Recipient: a practical approach for the primary care provider. *Prim Care* 2014; 41(4):895-906

PHAM PT, PHAM PM, PHAM SV, PHAM PA, PHAM PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4:175-186

PILMORE HL, SKEANS MA, SNYDER JJ, ISRANI AK, KASISKE BL. Cardiovascular disease medications after renal transplantation: results from the patient outcomes in renal transplantation study. *Transplantation* 2011; 91(5):542-551

PROTZEL C, FÜHRER A, HAKENBERG OW. Terminal renal insufficiency and indication for kidney transplantation. *Urologe A* 2015; 54(10):1356-1361

REXRODE KM, BURING JE, GLYNN RJ, STAMPFER MJ, YOUNGMAN LD, GAZIANO JM. Analgesic use and renal function in men. *JAMA* 2001; 286(3):315-321

RIELLA LV, GABARDI S, CHANDRAKER A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12(8):1975-1982

SAMUELSSON O, MULEC H, KNIGHT-GIBSON C, ATTMAN PO, KRON B, LARSSON R, WEISS L, WEDEL H, ALAUPOVIC P. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(9):1908-1915

SHEEN AJ. Cardiovascular effects of gliptins. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10(2):73-84

SHIRALI AC, BIA MJ. Management of Cardiovascular Disease in Renal Transplant Recipients. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(2):491-504

SOVERI I, HOLME I, HOLDAAS H, BUDDE K, JARDINE AG, FELLSTRÖM B. A cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients. Transplantation 2012; 94(1):57-62

SUMMERS DM, WATSON CJE, PETTIGREW GJ, JOHNSON RJ, COLLETT D, NEUBERGER JM, BRADLEY JA. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. Kidney Int. 2015; 88(2):241-249

SUWELACK B, KOBELT V, ERFMANN M, HAUSBERG M, GERHARDT U, RAHN KH, HOHAGE H. Long-term follow-up of ACE-inhibitor versus beta-blocker treatment and their effects on blood pressure and kidney function in renal transplant recipients. Transpl Int 2003; 16(5):313-320

TEXTOR SC, SCHWARTZ L, WILSON DJ, WIESNER R, ROMERO JC, AUGUSTINE J, KOS P, HAY E, GORES G, DICKSON ER. Systemic and renal effects of nifedipine in cyclosporine-associated hypertension. Hypertension 1994; 23(1):220-224

TONELLI M, WANNER C. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. Ann Intern Med 2014; 160(3):182-189

VINCENTI F, FRIMAN S, SCHEUERMANN E, ROSTAING L, JENSSEN T, CAMPISTOL JM, UCHIDA K, PESCOVITZ MD, MARCHETTI P, TUNCER M, CITTERIO F, WIECEK A, CHADBAN S, EL-SHAHAWY M, BUDDE K, GOTO N. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. Am J Transplant 2007; 7(6):1506-1514

WADEI HM, AMER H, TALER SJ, COSIO FG, GRIFFIN MD, GRANDE JP, LARSON TS, SCHWAB TR, STEGALL MD, TEXTOR SC. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: relationship to allograft function, histology, and resitve index. J Am Soc Nephrol 2007; 18(5):1607-1615

WADEI HM, TEXTOR SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. Transplant Rev 2010; 24(3):105-120

WALI RK, WANG GS, GOTTLIEB SS, BELLUMKONDA L, HANSALIA R, RAMOS E, DRACHENBERG C, PAPADIMITRIOU J, BRISCO MA, BLAHUT S, FINK JC, FISHER ML, BARTLETT ST, WEIR MR. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. J Am Coll Cardiol 2005; 45(7):1051-1060

WONG W, TOLKOFF-RUBIN N, DELMONICO FL, CARDARELLI F, SAIDMAN SL, FARRELL ML, SHIH V, WINKELMAYER WC, COSIMI AB, PASCUAL M. Analysis of the cardiovascular risk profile in stable kidney transplant recipients after 50% cyclosporine reduction. Clin Transplant 2004; 18(4):341-348

WEBSTER AC, WOODROFFE RC, TAYLOR RS, CHAPMAN JR, CRAIG JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. BMJ 2005; 331(7520):810

WEIGAND K, MÜHLSTÄDT S, MOHAMMED N, SCHAARSCHMIDT T, FORNARA P, KAWAN F. Living kidney donation- an overview. Urologe 2015; 54(10):1368-1375

WEIR MR, BURGESS ED, COOPER JE, FENVES AZ, GOLDSMITH D, MCKAY D, MEHROTRA A, MITSNEFES MM, SICA DA, TALER SJ. Assessment and Management of Hypertension in Transplant Patients. J Am Soc Nephrol 2015; 26(6):1248-1260

WEISS ES, CHANG DD, JOYCE DL, NWAKANMA LU, YUH DD. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 135(3):503-511

WERZOWA J, SÄEMANN M, HAIDINGER M, KREBS MICHAEL, HECKING M. Antidiabetic therapy in post kidney transplantation diabetes mellitus. Transplant Rev (Orlando) 2015; 29(3):145-153

WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, McCABE CH, MONTALESCOT G, RUZYLLO W, GOTTLIEB S, NEUMANN FJ, ARDISSINO D, De SERVI S, MURPHY SA, RIESMEYER J, WEERAKKODY G, GIBBSON CM, ANTMAN EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357(20):2001-2015

YAMAGUCHI Y, HAGINAKA J, MORIMOTO S, FUJIOKA Y, KUNITOMO M. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. Eur J Clin Invest 2005; 35(3):186-196

YILDIZ G, DUMAN A, AYDIN H, YILMAZ A, HUR E, MAGDEN K, CETIN G, CANDAN F. Evaluation of association between atherogenic index of plasma and intima-media thickness of the carotid artery for subclinical atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis. Hemodial Int 2013; 17(3):397-405

YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, DANS T, AVEZUM A, LANAS F, McQUEEN M, BUDAJ A, PAIS P, VARIGOS J, LISHENG L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries: case-control study. Lancet 2004; 364(9438):937-952

ZHAO R, FUENTES-MATTEI E, VELAZQUEZ-TORRES G, SU CH, CHEN J, LEE MH, YEUNG SC.
Exenatide improves glucocorticoid-induced glucose intolerance in mice. Diabetes Metab Syndr
Obes 2011; 4:61-65

13. Anhang

KHK-, pAVK- und cAVK-Population				
	Zeitpunkt A1		Zeitpunkt B1	statistische Signifikanz
Anzahl der Patienten (n)	9	Anzahl der Patienten (n)	10	
<i>männlich</i>	8	<i>männlich</i>	7	
<i>weiblich</i>	1	<i>weiblich</i>	3	
	MW (±SD)		MW (±SD)	
Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Monate)	8,7 (±3,86)	Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Monate)	11,6 (±1,96)	
Antihypertensiva		Antihypertensiva		
	n (%)		n (%)	
Hypertonie-Therapie	8 (88,9)	Hypertonie-Therapie	8 (80,0)	>0,05
<i>β-Blocker</i>	6 (75,0)	<i>β-Blocker</i>	6 (75,0)	>0,05
<i>CCB</i>	6 (75,0)	<i>CCB</i>	6 (75,0)	>0,05
<i>ARB</i>	4 (50,0)	<i>ARB</i>	5 (62,5)	>0,05
<i>ACEI</i>	4 (50,0)	<i>ACEI</i>	3 (37,5)	>0,05
<i>Reserveantihypertensiva</i>	4 (50,0)	<i>Reserveantihypertensiva</i>	3 (37,5)	>0,05
<i>Diuretika</i>	2 (25,0)	<i>Diuretika</i>	3 (37,5)	>0,05
Lipidsenker		Lipidsenker		
	n (%)		n (%)	
<i>Statine</i>	4 (44,4)	<i>Statine</i>	4 (40,0)	>0,05
Kardioprotektive Therapie		Kardioprotektive Therapie		
	n (%)		n (%)	
Kardioprotektive Therapie	4 (44,4)	Kardioprotektive Therapie	6 (60,0)	>0,05
Aspirin	2 (50,0)	Aspirin	3 (50,0)	>0,05
Aspirin/Clopidogrel	1 (25,0)	Aspirin/Clopidogrel	3 (50,0)	>0,05
Clopidogrel	1 (25,0)	Clopidogrel	0 (0)	
Antidiabetika		Antidiabetika		
	n (%)		n (%)	
Diabetes-Patienten	2 (22,2)	Diabetes-Patienten	2 (20,0)	>0,05
<i>Diagnose vor NTX</i>	1 (50,0)	<i>Diagnose vor NTX</i>	1 (50,0)	>0,05
<i>NODAT</i>	1 (50,0)	<i>NODAT</i>	1 (50,0)	>0,05
Diabetes-Therapie	2 (100)	Diabetes-Therapie	2 (100)	>0,05
<i>Insulin</i>	2 (100)	<i>Insulin</i>	2 (100)	>0,05
<i>Sulfonylharnstoffe</i>	0 (0)	<i>Sulfonylharnstoffe</i>	0 (0)	
<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	0 (0)	<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	0 (0)	

Tabelle 38: Medikation der Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen zum Zeitpunkt A1 und zum Zeitpunkt B1

KHK-, pAVK- und cAVK-Population				
	Zeitpunkt A2		Zeitpunkt B2	statistische Signifikanz
Anzahl der Patienten (n)	9	Anzahl der Patienten (n)	10	
<i>männlich</i>	8	<i>männlich</i>	7	
<i>weiblich</i>	1	<i>weiblich</i>	3	
	MW (±SD)		MW (±SD)	
Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Monate)	12,8 (±6,04)	Zeit zwischen Medikationserfassung und Ereignis (Monate)	12,7 (±5,30)	
Antihypertensiva		Antihypertensiva		
	n (%)		n (%)	
Hypertonie-Therapie	8 (88,9)	Hypertonie-Therapie	8 (80,0)	>0,05
<i>β-Blocker</i>	6 (75,0)	<i>β-Blocker</i>	6 (75,0)	>0,05
<i>CCB</i>	6 (75,0)	<i>CCB</i>	5 (62,5)	>0,05
<i>Reserveantihypertensiva</i>	5 (62,5)	<i>ARB</i>	5 (62,5)	>0,05
<i>ACEI</i>	5 (62,5)	<i>Reserveantihypertensiva</i>	5 (62,5)	>0,05
<i>ARB</i>	4 (50,0)	<i>ACEI</i>	4 (50,0)	>0,05
<i>Diuretika</i>	3 (37,5)	<i>Diuretika</i>	3 (37,5)	>0,05
Lipidsenker		Lipidsenker		
	n (%)		n (%)	
<i>Statine</i>	3 (33,3)	<i>Statine</i>	3 (30,0)	>0,05
Kardioprotektive Therapie		Kardioprotektive Therapie		
	n (%)		n (%)	
Kardioprotektive Therapie	3 (33,3)	Kardioprotektive Therapie	6 (60,0)	>0,05
Aspirin	3 (100)	Aspirin	5 (83,3)	>0,05
Aspirin/Clopidogrel	0 (0)	Clopidogrel	1 (16,7)	
Clopidogrel	0 (0)	Aspirin/Clopidogrel	0 (0)	
Antidiabetika		Antidiabetika		
	n (%)		n (%)	
Diabetes-Patienten	2 (22,2)	Diabetes-Patienten	2 (20,0)	>0,05
<i>Diagnose vor NTX</i>	1 (50,0)	<i>Diagnose vor NTX</i>	1 (50,0)	>0,05
<i>NODAT</i>	1 (50,0)	<i>NODAT</i>	1 (50,0)	>0,05
Diabetes-Therapie	2 (100)	Diabetes-Therapie	2 (100)	>0,05
<i>Insulin</i>	2 (100)	<i>Insulin</i>	2 (100)	>0,05
<i>Sulfonylharnstoffe</i>	0 (0)	<i>Sulfonylharnstoffe</i>	0 (0)	
<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	0 (0)	<i>DPP-4-Inhibitoren</i>	0 (0)	

Tabelle 39: Medikation der Patienten mit zwei kardiovaskulären Ereignissen zum Zeitpunkt A2 und zum Zeitpunkt B2

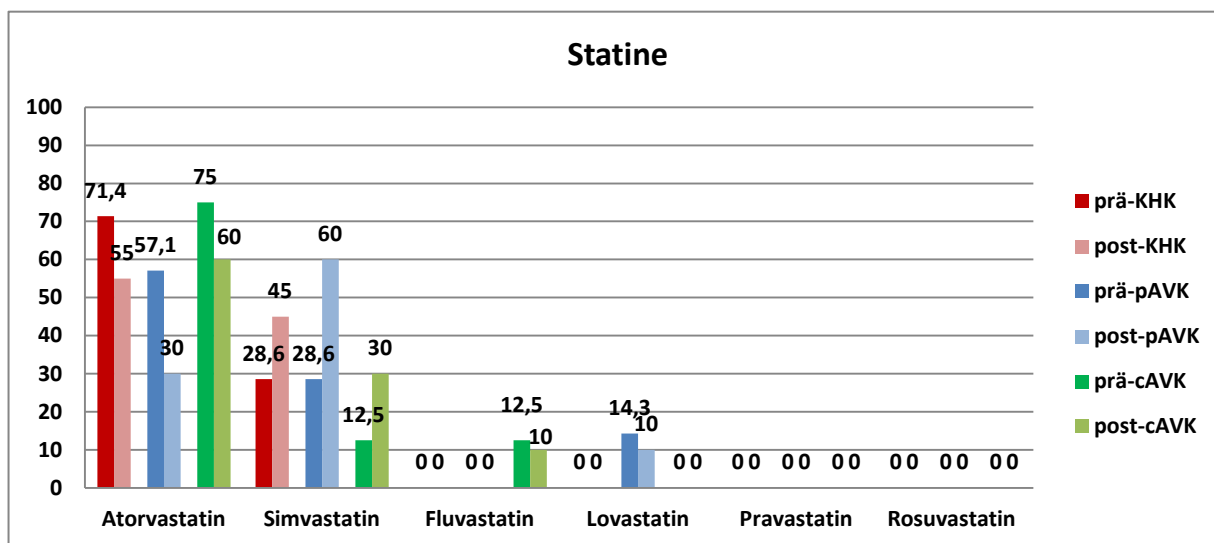


Abbildung 26: Wirkstoffe der Statine (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurden

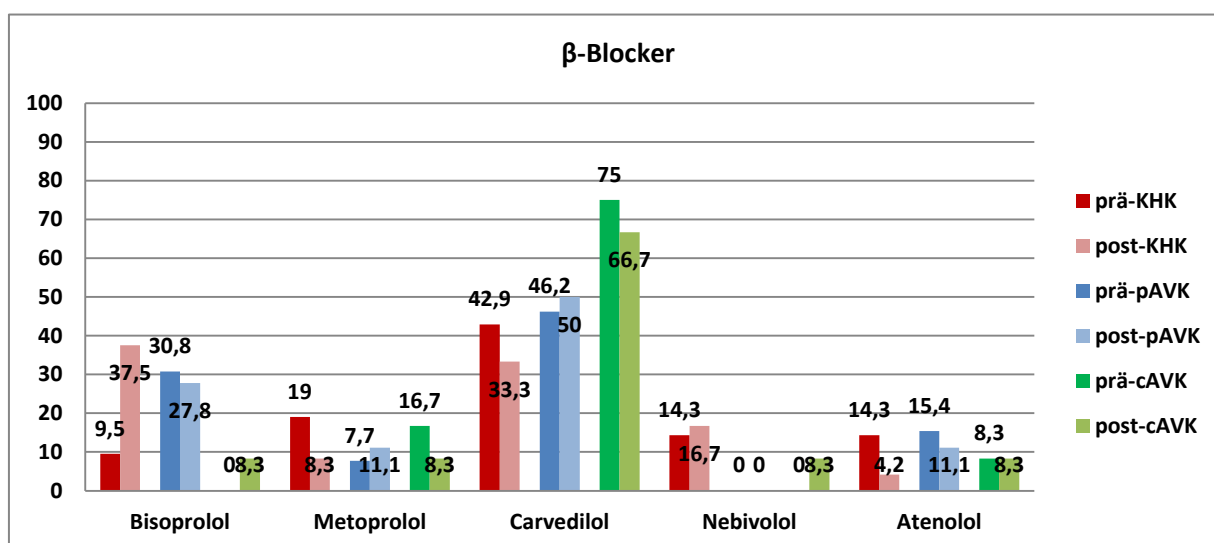


Abbildung 27: Wirkstoffe der β-Blocker (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurden

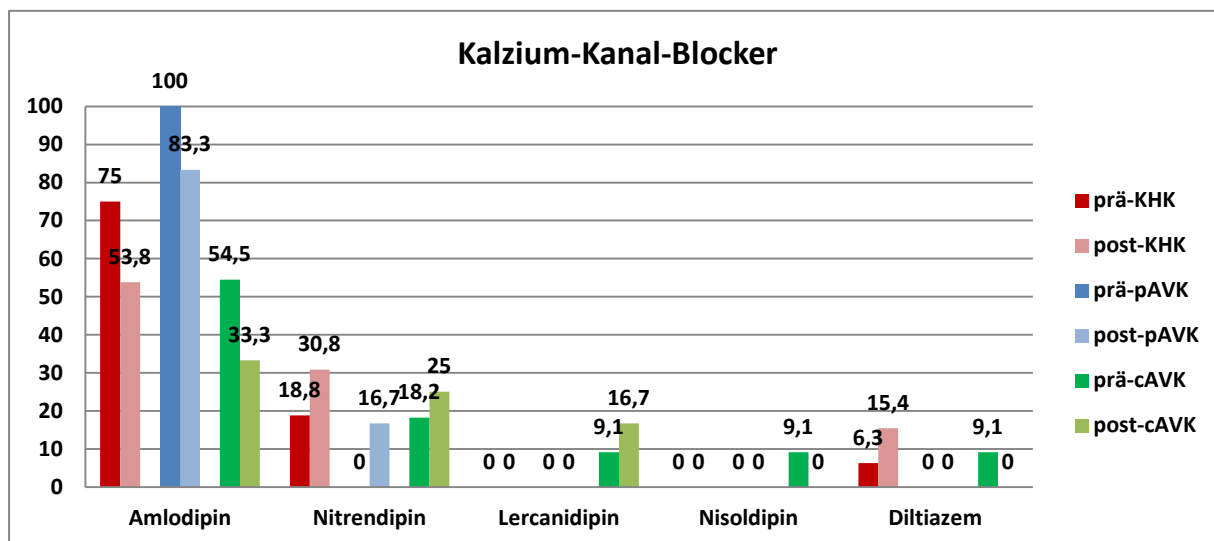


Abbildung 28: Wirkstoffe der CCB (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurden

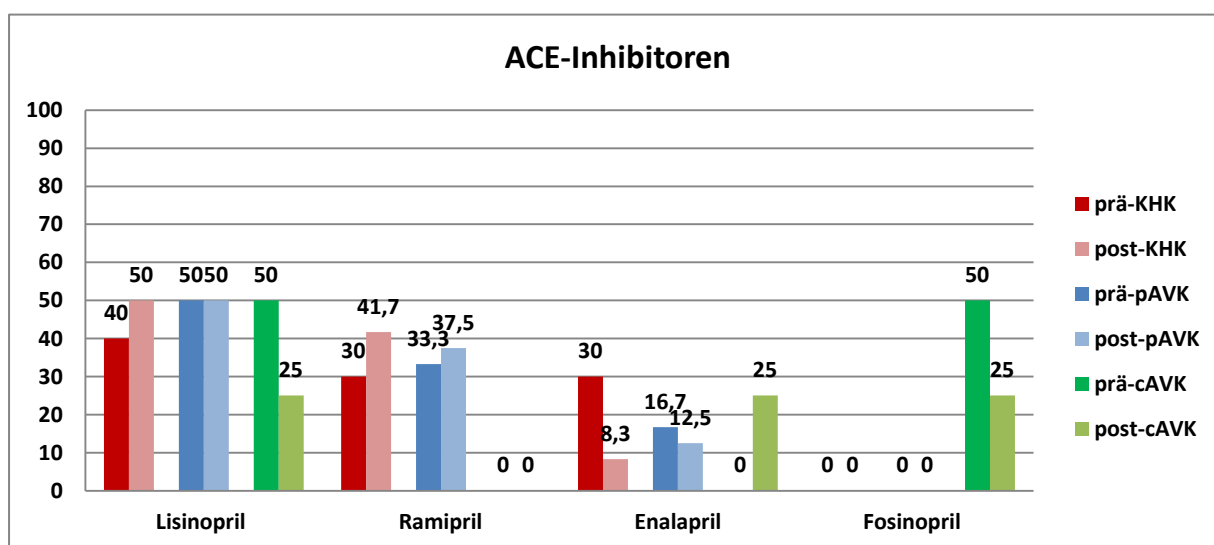


Abbildung 29: Wirkstoffe der ACEI (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurden

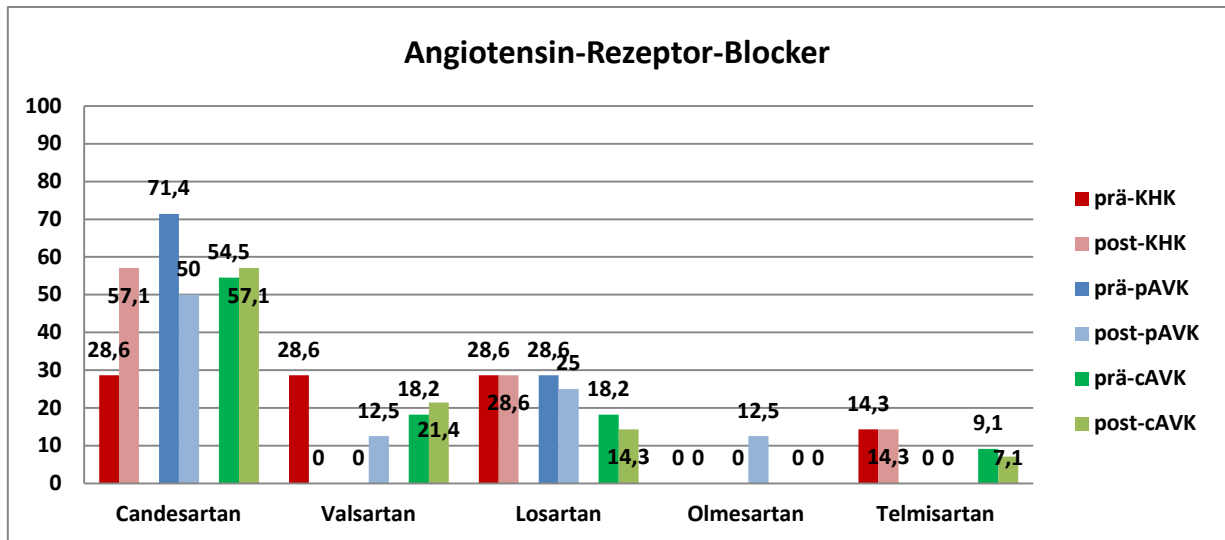


Abbildung 30: Wirkstoffe der ARB (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurden

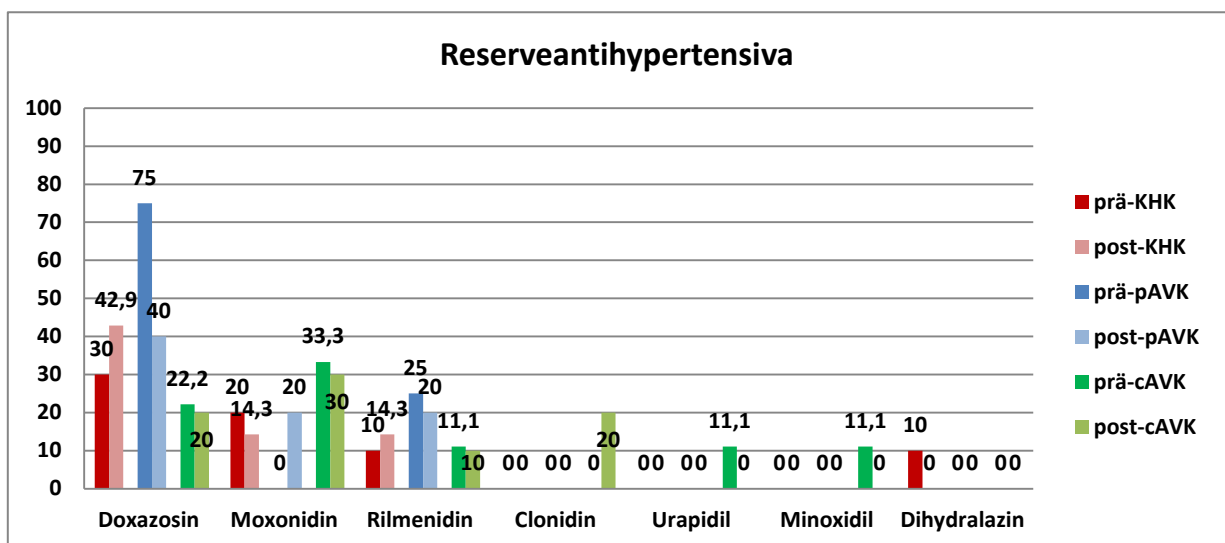


Abbildung 31: Reserveantihypertensiva (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurden

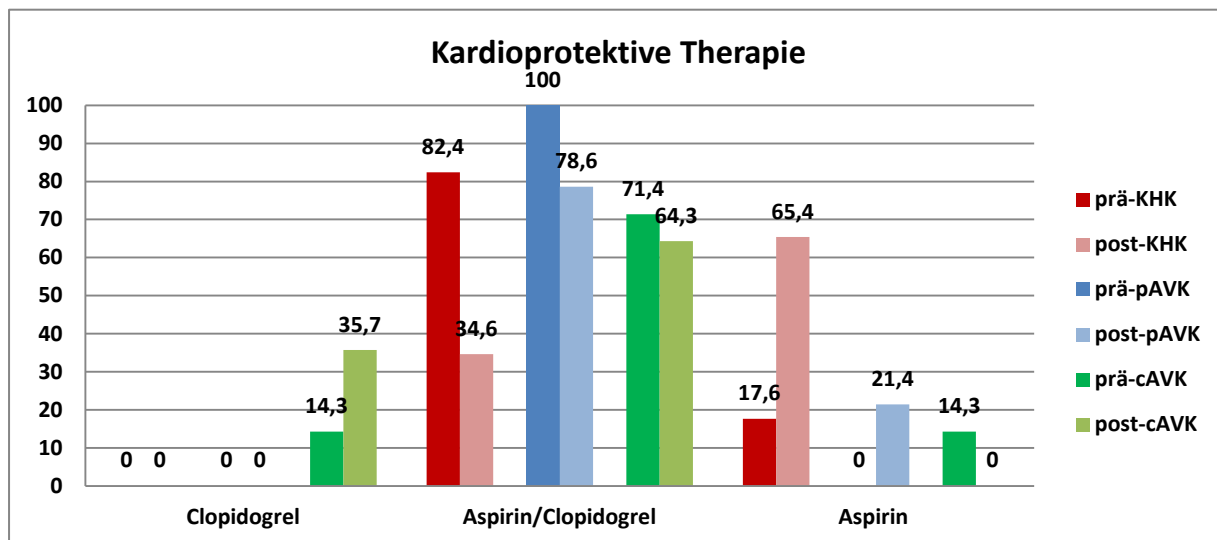


Abbildung 32: Kardioprotektive Therapie (%), die vor und nach dem kardiovaskulären Ereignis eingesetzt wurde

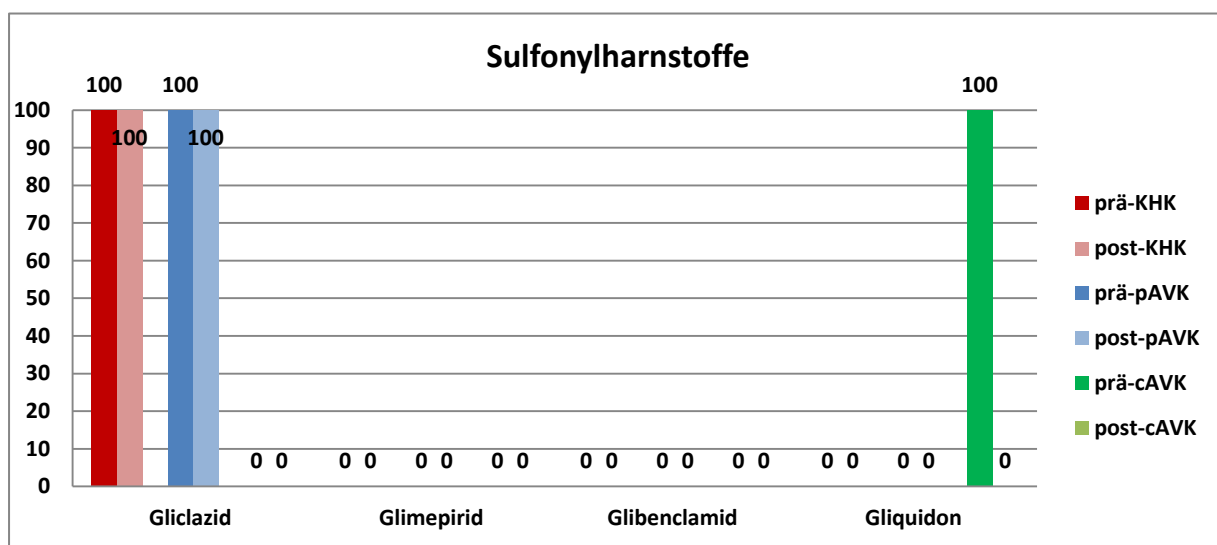


Abbildung 33: Wirkstoffe der Sulfonylharnstoffe (%), die vor und nach kardiovaskulären Ereignissen eingesetzt wurden

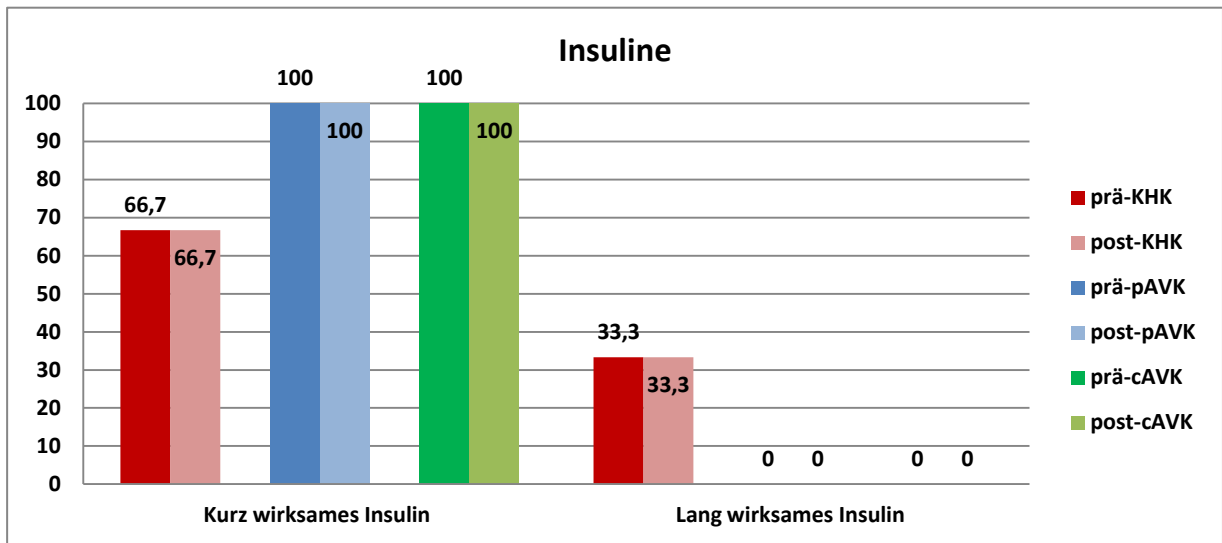


Abbildung 34: Insuline (%), die vor und nach kardiovaskulären Ereignissen eingesetzt wurden

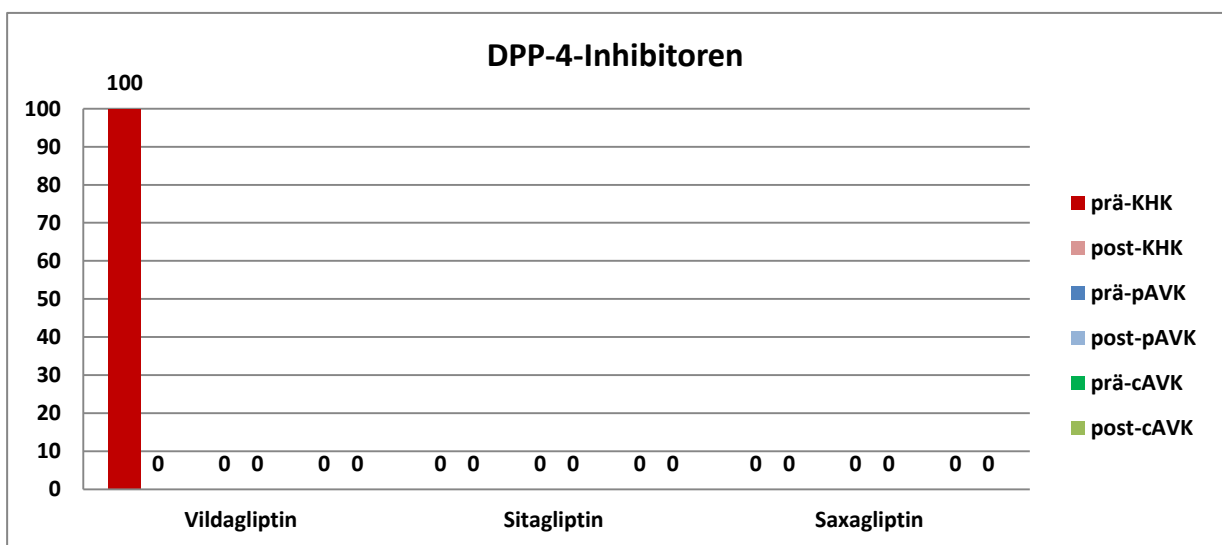


Abbildung 35: Wirkstoffe der DPP-4-Inhibitoren (%), die vor und nach kardiovaskulären Ereignissen eingesetzt wurden