

Aus dem Medizinischen Zentrum für Kinderheilkunde
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg



**Effektivität und Nebenwirkungen der antihypertensiven
Therapie bei nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin,
dem Fachbereich Humanmedizin

der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Barbara Kosing

aus Bad Honnef

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 02.04.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. G. Klaus

Co-Referent: Prof. Dr. med. W. Fassbinder

Inhaltsverzeichnis

1. EINFÜHRUNG	5
1.1 NIERENTRANSPLANTATION UND ARTERIELLE HYPERTONIE IM KINDESALTER	5
1.2 DIAGNOSESTELLUNG DER POSTTRANSPLANT-HYPERTONIE	9
1.2.1 Langzeitblutdruckmessung: Referenzwerte für Kinder	13
1.3 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER POSTTRANSPLANT-HYPERTONIE	13
1.3.1 ACE- Hemmer	14
2. FRAGESTELLUNG	16
3. PATIENTEN UND METHODEN	17
3.1 ETHIK	17
3.2 PATIENTENKOLLEKTIV	17
3.2.1 Allgemeines	17
3.2.2 Einschlusskriterien	18
3.2.3 Patientenkollektiv: Nierentransplantierte Kinder (n=26)	18
3.2.4 Patientenkollektiv: Nicht transplantierte, nierenkranke Kinder (n=27)	23
3.3 AUFBAU DER STUDIE	23
3.4 BLUTDRUCK	24
3.4.1 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABPM)	24
3.4.2 Ambulante Blutdruckmessungen	26
3.4.3 Modifizierter Blutdruck-Score	27
3.5. WEITERE DIAGNOSTIK UND FORMELN	28
3.5.1 Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)	28
3.5.2 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	28
3.5.3 Body-Mass-Index (BMI)	29
3.5.4 Körperoberfläche (KOF)	29
3.6 COMPUTERGESTÜTZTE STATISTISCHE AUSWERTVERFAHREN	29
4. ERGEBNISSE	31
4.1 BIOMETRISCHE DATEN	31
4.1.1 Körpergröße	31
4.1.2 Körpergewicht	32
4.1.3 Body-Mass-Index (BMI)	33
4.2 24-STUNDEN-BLUTDRUCKMESSUNG (ABPM)	36
4.2.1 Mittlere Blutdruckwerte	36
4.2.2 Standard Deviation Score	39
4.2.3 Nächtliches Dipping	46
4.2.4 Blood Pressure Load (BP load)	48
4.2.5 Herzfrequenz	51
4.3 GELEGENHEITSBLUTDRUCKMESSUNG	52
4.3.1 Durchschnittsblutdruck zu Hause	52
4.3.2 Durchschnittsblutdruck in der Ambulanz	53
4.3.3 Vergleich: Ambulante und häusliche Blutdruckmessung	58
4.4 VERGLEICH: 24-STUNDEN-ABPM UND AMBULANZMESSUNG	59
4.4.1 Mittlere Blutdruckwerte	59
4.4.2 Standard Deviation Score	59
4.5 BLUTDRUCKSCORE	61

4.6 KORRELATION VON BLUTDRUCK UND GLOMERULÄREN FILTRATIONSRATE (GFR)...	62
4.7 LINKSVENTRIKULÄRE HYPERTROPHIE (LVH)	64
4.8 LABORPARAMETER.....	66
4.8.1 Nierenfunktion	66
4.8.2 Harnstoff.....	69
4.8.3 Kalium	70
4.8.4 Proteinurie.....	72
4.8.5 Weitere Laborparameter	73
4.9 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE UNTER DER THERAPIE MIT RAMIPRIL.....	76
4.9.1 Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17).....	76
4.9.2 Nicht-Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=27).....	77
4.9.3 Gruppenvergleich	77
5. DISKUSSION	79
5.1 DISKUSSION VON STUDIENDESIGN UND PATIENTENKOLLEKTIV	79
5.2 BLUTDRUCK	82
5.2.1 Diskussion der verschiedenen Blutdruckmessungen.....	82
5.2.2 Qualität der Blutdruckeinstellung der nierentransplantierten Patienten.....	84
5.3 VERHALTEN VON NIERENFUNKTION, LVH UND PROTEINURIE.....	91
5.3 ERFOLGE UND UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN IN DER BEHANDLUNG MIT RAMIPRIL ..	94
5.4 FAZIT.....	97
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	100
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	103
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	105
TABELLENVERZEICHNIS	106
LITERATURVERZEICHNIS	107
ANHANG	120

1. Einführung

1.1 Nierentransplantation und arterielle Hypertonie im Kindesalter

Die arterielle Hypertonie ist eine regelmäßig auftretende und ernst zu nehmende Komplikation nach einer Nierentransplantation. Der Bluthochdruck stellt einen wichtigen Risikofaktor für den Verlust des Transplantates sowie für eine erhöhte Morbidität und Mortalität der transplantierten Kinder dar [91] [93].

Die arterielle Hypertonie im Kindesalter ist definiert als systolische und/oder diastolische Blutdruckwerte auf oder über der entsprechenden 95. Perzentile für Alter, Geschlecht und Körpergröße. Liegen die Blutdruckwerte permanent zwischen der 90. und 95. Perzentile, spricht man von einer Prähypertonie [88].

Zwischen Niere und arterieller Hypertonie besteht eine besondere, wechselseitige Beziehung: Renale Erkrankungen führen einerseits zu einer Erhöhung des Blutdrucks, andererseits beschleunigt eine Hypertonie die Progression der Niereninsuffizienz [140].

Pathophysiologisch kann es bei Nierenerkrankungen durch Volumenexpansion, vermehrte Natriumresorption oder durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bzw. des sympathischen Nervensystems zur Blutdruckerhöhung kommen. Die arterielle Hypertonie kann andererseits durch eine progrediente Nierenschädigung zu einer renalen Fixierung des Bluthochdrucks führen [1][143].

Bereits eine geringe Erhöhung des Blutdrucks beschleunigt den Nierenfunktionsverlust, während sich die Senkung der Werte protektiv hinsichtlich der hypertensiven Nephropathie auswirkt. Die Blutdruckeinstellung auf normotensive Werte gilt als renoprotektiv [143].

Insgesamt ist die Prävalenz der kindlichen Hypertonie in den letzten Jahren deutlich angestiegen. Dies wird vor allem auf das vermehrte Auftreten von Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen zurückgeführt. Vor allem bei Jugendlichen nach der Pubertät spielt dann auch die primäre Hypertonie vermehrt eine Rolle. Dieser Anstieg spiegelt eine epidemiologische Verschiebung von der sekundären zur primären (essentiellen) Hypertonie wider [125]. Bei jüngeren Kindern (präpubertär) ist die primäre Hypertonie, die beim Erwachsenen die häufigste Form darstellt, kaum anzutreffen. Stattdessen liegt meist eine sekundäre Hypertonie vor [116].

In 85% der Fälle von sekundärer Hypertonie im Kindesalter liegt die Ursache in einer akuten oder chronischen Erkrankung der Niere [107]. Besteht eine persistierende renale

Einführung

Hypertonie, ist diese häufig mit einer chronisch eingeschränkten Nierenfunktion verbunden. Mit zunehmender Niereninsuffizienz steigt wiederum die Inzidenz der Hypertonie. Die Ursachen, die im Kindes- und Jugendalter zu einem chronischen Nierenversagen führen, unterscheiden sich von denen der Erwachsenen. Am häufigsten sind hypo- bzw. dysplastische und hereditäre Nierenerkrankungen [149].

Es besteht eine generelle Übereinkunft, basierend auf experimentellen und klinischen Studien bei Erwachsenen, dass eine Hypertension die Nierenfunktion bei allen zugrunde liegenden Nierenerkrankungen verschlechtert. Ein erhöhter arterieller Blutdruck kann die Niere über die Stimulation einer myointimalen Hyperplasie oder Hypertrophie in renalen Arteriolen und über einen erhöhten glomerulären Druck zerstören. Der erste Mechanismus bedingt eine hypertensive Mikroangiopathie mit sekundärer Ischämie nachgeschalteter Nephrone. Ein zweiter Mechanismus führt über ein direktes Barotrauma zu einer Albuminurie, mesangialen Expansion und glomerulären Sklerose [15].

Diese Mechanismen sind sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern über eine effektive antihypertensive Therapie zu vermeiden, so dass die Progression der zugrundeliegenden Nierenerkrankung und ein zunehmender Funktionsverlust der transplantierten Niere verhindert oder zumindest verzögert werden kann.

Die Lebenszeit bei terminaler Niereninsuffizienz ist stark verkürzt [37][104]. Jugendliche, die im Alter von 16 Jahren terminal niereninsuffizient sind, erreichen nur zu 60% das 45. Lebensjahr [90]. Die kardiovaskuläre Mortalität eines 30-jährigen Dialysepatienten entspricht statistisch der eines 80-jährigen der Normalbevölkerung [12].

Bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz gilt die Transplantation einer Niere heute als Therapie der Wahl, sowohl was die Lebensqualität als auch was finanzielle Aspekte angeht [19][29][141]. Ein Kind mit guter Transplantatfunktion kann eine höhere Lebensqualität und eine bessere Schulbildung erreichen, als unter jeder Form der Dialysebehandlung [3]. Viele Studien konnten bestätigen, dass das Langzeitüberleben eines nierentransplantierten Erwachsenen über dem eines dialysierten Patienten liegt. Für Kinder wird das Gleiche angenommen [80].

Die Erfolgs- und Komplikationsrate der Nierentransplantation bei Kindern entspricht der Erwachsener [153]. Mit einer erfolgreichen Nierentransplantation verbessert sich die Situation chronisch nierenkranker Patienten erheblich, jedoch nur befristet.

Einführung

Nach einer Londoner single-centre Studie liegen die Fünf-, Zehn- und 20-Jahresüberlebensraten der erwachsenen Patienten, unabhängig vom Spendertyp (Lebendspende oder postmortale Spende), bei 97%, 94% und 72% [100]. In der genannten Studie betrug das Transplantatüberleben (nach erster NTx) für eine Lebendspende bzw. postmortale Spende jeweils 87% bzw. 66% nach fünf Jahren und 54% bzw. 51% nach zehn Jahren. Ähnliche Ergebnisse konnten auch an der Universitätsklinik Heidelberg erzielt werden. Hier konnten Mehrabi et al. zeigen, dass sich das Transplantatüberleben nach einer Nierentransplantation seit dem Jahr 1990 im Vergleich zu der Zeit davor signifikant verbessert hat: 82,5% gegenüber 56,7% nach einem Jahr und 82,5% gegenüber 50% nach fünf Jahren [79].

In beiden Studien konnte im zeitlichen Verlauf eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse nach einer Nierentransplantation verzeichnet werden. Insbesondere die Einführung von Cyclosporin in den 80er Jahren scheint hierfür verantwortlich zu sein [100].

Bei Kindern besteht in der Literatur weiterhin Uneinigkeit darüber, in wie weit sich Spendertyp (Lebend- oder postmortaler Spender) und das Alter des Kindes zum Zeitpunkt der Transplantation auf das Patienten- und Transplantatüberleben auswirken. Rees et al. berichten, dass weder Spendertyp noch Alter bei Transplantation die Mortalität beeinflussen. Das Transplantatüberleben bei einer Lebendspende sei lediglich in den ersten fünf Jahren postoperativ einer postmortalen Spende überlegen [100]. Andere Autoren berichten, dass eine Transplantation in einem Alter von unter zwei Jahren das Risiko eines Transplantatverlustes erhöht [48][79][141].

Obwohl sich Patienten- und Transplantatüberleben bei Kindern und Erwachsenen in den letzten Jahren signifikant verbessert haben, sind die Langzeitüberlebensdaten jedoch weiterhin nicht überzeugend.

Ursächlich für eine Transplantatabstoßung ist in der Mehrheit der Fälle eine chronische Transplantat-Nephropathie (chronic allograft nephropathy, CAN) [79]. Immunologische Prozesse, die zum Versagen der Transplantatniere führen, werden heutzutage durch effektive Immunsuppression kontrolliert. Einem Transplantatversagen können aber auch nicht-immunologische Ursachen zu Grunde liegen [91]:

Nierentransplantierte Patienten können, unabhängig vom Alter, als eine der häufigsten Komplikationen nach der Transplantation, eine arterielle Hypertonie entwickeln. Abhängig von Grunderkrankung und immunsuppressiver Therapie liegt die Inzidenz hierfür bei 50 bis 80% [31][46][132][137].

Einführung

Die Mechanismen der Posttransplant-Hypertonie sind komplex und umfassen sowohl medikamentöse als auch spender- und empfängerbedingte Ursachen [46].

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Posttransplant-Hypertonie können bereits vor der Transplantation vorliegen: Vorbestehende Hypertonie, Zunahme des Body Mass Index, primäre Nierenerkrankung (Eigenniere). Spenderabhängige Faktoren, die die Entstehung einer Hypertonie nach der Transplantation begünstigen, sind ein hypertensiver Spender, eine Todspende sowie die Verwendung einer rechtsseitigen Spenderniere. Transplantationsabhängige Faktoren sind eine prolongierte Ischämiezeit (intraoperativ) sowie eine unzureichende Nierenfunktion der Transplantatnieren (mit Oligurie und Dialysepflichtigkeit) nach der Transplantation (delayed graft function). Postoperativ beeinflusst die immunsuppressive Therapie (Calcineurininhibitoren: Cyclosporin A, Tacrolimus, Kortikosteroide) den Blutdruck. Auch eine Transplantatarterienstenose, ein Transplantatabflusshindernis (Lymphozele, Ureterstenose) und eine Transplantatdysfunktion (chronische Transplantatnephropathie, „recurrence of disease“) gehören zu den Faktoren, die postoperativ die Entstehung einer Hypertonie begünstigen können.

Durch die Posttransplant-Hypertonie wird die Behandlung sowohl erwachsener als auch pädiatrischer Patienten nach der Nierentransplantation erschwert [5][13][49][71]. Der arterielle Bluthochdruck stellt den Hauptrisikofaktor zur Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar und hat einen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben von Transplantat und Patient [20][54][57][63][147]. Einige Studien belegen die Korrelation der kindlichen Hypertonie mit Endorganschäden wie der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) [22][77][81][124]. Eine LVH nach einer Nierentransplantation tritt bei 22 bis 56% der pädiatrischen Patienten auf [16][83][136]. Opelz et al. konnten bei Kindern einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Blutdruckeinstellung und der Transplantatüberlebensrate nachweisen. Demnach steigt die Transplantatüberlebensrate mit sinkenden Blutdruckwerten signifikant an[93].

Hinsichtlich der wichtigen Bedeutung des Blutdrucks bezüglich Verlauf und Prognose nach einer Nierentransplantation, ist eine gute Blutdruckeinstellung von entscheidender Bedeutung. Eine unzureichende Einstellung des Blutdrucks mit andauernder arterieller Hypertonie kann eine vorbestehende Nierenerkrankung negativ beeinflussen und zu einer Progredienz des Funktionsverlustes sowohl der originären als auch der

Einführung

transplantierten Niere führen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Endorganschäden wird erhöht, die Behandlung und Betreuung nach einer Nierentransplantation verkompliziert. Dies wirkt sich ungünstig auf die Prognose der Patienten aus [69][155].

Vor diesem Hintergrund entstand die vorliegende Studie. Sie stellt eine Qualitätskontrolle der Blutdruckeinstellung bei nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen der Universitätskinderklinik Marburg dar.

1.2 Diagnosestellung der Posttransplant-Hypertonie

Grundlage für Management und Therapie der arteriellen Hypertonie im Kindesalter ist eine ausführliche und genaue Diagnostik. Es gibt verschiedene nicht-invasive Möglichkeiten den Blutdruck zu bestimmen: die Gelegenheitsblutdruckmessung, die vom Patienten eigenständig durchgeführte häusliche Blutdruckmessung sowie die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung

Unter der Langzeitblutdruckmessung versteht man die unblutige wiederholte Messung des Blutdruckes über längere Zeit, meist über 24 Stunden. Die Messung erfolgt oszillometrisch und erlaubt eine Beobachtung des Blutdrucks in nicht medizinischer Umgebung [150]. Die 24-Stunden-Blutdruckmessung (Ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) ist mittlerweile eine etablierte Methode und gilt als Standard in der Diagnostik und Therapiekontrolle der arterieller Hypertonie im Kindes- und Erwachsenenalter. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sich durch diese Form der Blutdruckmessung auch bei pädiatrischen Patienten valide Daten gewinnen lassen [41][62] [97].

Einer der Hauptbereiche in der Pädiatrie, in der die ABPM zum Einsatz kommt, ist die Nephrologie. Dort wird die 24-Stunden-Blutdruckmessung insbesondere bei Patienten mit terminalem Nierenversagen, nach einer Nierentransplantation oder mit anderen Nierenerkrankungen (z.B. Refluxnephropathie, Hämolytisch-urämisches Syndrom oder Polyzystische Nierenerkrankung) eingesetzt, da die Hypertonie in dieser Patientengruppe zu einer der häufigsten Komplikationen gehört [84].

Einführung

Auch in der Universitätskinderklinik Marburg ist die Langzeitblutdruckmessung bei nierenkranken Kindern Methode der Wahl, um eine Hypertonie zu diagnostizieren und unerlässlich zur Einstellung und Überwachung der antihypertensiven Therapie.

Verschiedene Faktoren beeinflussen die ambulante Langzeitblutdruckmessung und können zu Fehlmessungen führen.

Einfluss auf den Blutdruck haben Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Arrhythmien und Körperposition. Außerdem beeinflussen Umgebungsfaktoren wie Tageszeit (Tag- Nacht-Rhythmik), Umgebungstemperatur sowie psychische und physische Belastung, Alkohol-, Koffein-, und Nikotingenuss, Husten, Miktion oder Stuhlgang den Blutdruck.

Mögliche Fehlerquellen in der Blutdruckmessung finden sich beispielsweise bei der Auswahl der geeigneten Manschettengröße. So werden etwa bei der Verwendung von zu kleinen Manschetten oftmals zu hohe Blutdruckwerte gemessen, bei der Verwendung von zu großen Manschetten hingegen zu niedrige Werte [144].

Auch das Verrutschen der Blutdruckmanschette oder Bewegungen des Arms während der Messungen führen zu Fehlmessungen. Wichtig ist deshalb die Mitarbeit des Patienten, der während der Messung den Arm ruhig halten sollte. Hinsichtlich der Fehlerrate bei der Anwendung der ABDM bei Kindern und Jugendlichen zeigte eine Arbeit von Bald et al., dass gerade bei jüngeren Patienten die Anzahl von Fehlmessungen um ein wesentliches höher liegt als bei älteren Kindern und Jugendlichen oder Erwachsenen [4]. So kann es vorkommen, dass besonders jüngere Kinder während des Messvorganges den Arm nicht gerade und ruhig halten und somit ein höherer Anteil von Artefakten und damit Fehlmessungen entsteht [101].

Moderne, für die ABPM verwendete Messsysteme sind heutzutage jedoch in der Lage, Messfehler zu registrieren und darauf zu reagieren. Trotzdem ist es wichtig, die Patienten gut über die Untersuchung aufzuklären und auf mögliche vermeidbare Fehlerquellen von Seite des Patienten aufmerksam zu machen.

Die in dieser Studie verwendete 24-Stundenblutdruckmessung ist der Gelegenheitsblutdruckmessung in vielen Punkten überlegen:

Im Gegensatz zur Gelegenheitsblutdruckmessung ist die ABPM eine objektive Methode und erfasst den Blutdruck über 24 Stunden. Es zeigte sich, dass sie im Vergleich zu Gelegenheitsblutdruckmessungen in der Praxis und im Vergleich zu Selbstmessungen

Einführung

eine viel differenziertere Beurteilung des Blutdruckes mit Berücksichtigung der zirkadianen Rhythmik ermöglicht [72].

Aufgrund der hohen Anzahl an Einzelmessungen (etwa vier pro Stunde am Tag und zwei pro Stunde in der Nacht) können die 24-Stundenmittelwerte als praktisch frei von Messfehlern angesehen werden [43]. Durch die maschinelle Durchführung der Messungen kommt es nicht zu einer Ergebnisverzerrung durch das messende medizinische Personal [96]. Einer der größten Vorteile der Langzeitblutdruckmessung gegenüber der Gelegenheitsmessung ist die bessere Reproduzierbarkeit. So ermöglicht die ABPM bei Verdacht auf eine arterielle Hypertonie eine sichere Diagnosestellung.

Während man bei der Gelegenheitsblutdruckmessung einen Einzelwert erhält, handelt es sich bei der ambulanten Langzeituntersuchung um Mittelwerte (Tages-/ Nacht- und Gesamtmittelwert) des Blutdrucks. So werden Schwankungen im Tagesverlauf genauer wiedergegeben und Unsicherheiten in der Diagnosestellung und der Beurteilung des Therapiefortschrittes reduziert [43].

Der 24-Stunden-Blutdruckmessung kommt, verglichen mit der Gelegenheitsblutdruckmessung, eine größere prognostische Bedeutung zu, da eine engere Korrelation der Messergebnisse zu linksventrikulären Hypertrophie und anderen Endorganschäden besteht [96][102][156].

In der Regel wird die Gelegenheitsblutdruckmessung am Tage durchgeführt. Daher wird bei dieser Art der Blutdruckmessung weder der nächtliche Blutdruck berücksichtigt, noch werden nächtliche Blutdruckspitzen erkannt. Da in der Langzeitmessung der gesamte Tag-/ Nachtzyklus dokumentiert wird, bekommt der Untersucher auch Informationen über den nächtlichen Blutdruckabfall (Dipping). Von Dipping spricht man in diesem Zusammenhang, wenn die prozentuale Absenkung des nächtlichen Blutdrucks $\geq 10\%$ gegenüber den Tagwerten beträgt [27][78]. Patienten mit unzureichender Nachtabenkung werden als Non-Dipper bezeichnet. Sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche konnte eine positive Korrelation des Non-Dippings mit Endorganschäden nachgewiesen werden [82][122]. Dazu gehören der Abfall der glomerulären Filtrationsrate, stärker ausgeprägte Proteinurie sowie das frühere Auftreten kardiovaskulärer Spätkomplikationen, wie beispielsweise der linksventrikulären Hypertrophie (LVH). Im Gegensatz zur Gelegenheitsblutdruckmessung konnte für die Werte der 24-Stunden- Langzeitmessung belegt werden, dass

Einführung

mit steigenden systolischen Blutdruckwerten auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer linksventrikulären Hypertrophie steigt [125].

Die Gelegenheitsblutdruckmessung erfolgt in einer für den Patienten besonderen, ungewohnten und häufig stressigen Situation und liefert so möglicherweise falsch hohe Werte („Praxishypertonie“). Die Praxishypertonie (White Coat Hypertension) ist definiert durch erhöhte Blutdruckwerte in der Gelegenheitsblutdruckmessung bei unauffälligem 24-Stunden-Blutdruckprofil [47][126]. Baumgart et. al. konnte in einer Studie nachweisen, dass 20% der in einer Gelegenheitsblutdruckmessung als hyperten diagnostizierten Patienten lediglich an einer solchen „Praxishypertonie“ litten, während ihre 24-Stunden-Blutdruckmessung unauffällig war [7]. Die Angaben hierzu variieren jedoch stark.

Auch das Vorliegen einer Masked Hypertension, unauffällige Werte in der Gelegenheitsblutdruckmessung bei pathologischem ABPM-Profil (erhöhte Tages-Blutdruckwerte), die auch im Kindesalter eine Rolle spielt (Prävalenz 5-11%), kann mit Hilfe der 24-Stunden-Blutdruckmessung diagnostiziert werden [75][76].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die 24-Stunden-Blutdruckmessung bei Kindern und Erwachsenen viele diagnostische, prognostische und therapeutische Vorteile in der Einschätzung der arteriellen Hypertonie bietet [41][52]. Sie gewährleistet eine objektive und reproduzierbare Bestimmung des Blutdrucks, dessen Schwankungen im Tagesverlauf (Berücksichtigung auch der nächtlichen Blutdruckwerte) durch die wiederholten Messungen genau wieder gegeben werden können.

So wird das Risiko einer Fehleinschätzung (Patienten mit einer Hypertonie werden möglicherweise nicht erkannt bzw. gesunde Patienten fälschlicherweise als Hypertoniker eingestuft) gemindert. Auch die Effizienz der Therapie lässt sich so besser beurteilen.

Zur Diagnosestellung einer arteriellen Hypertonie ist jedoch eine Kombination aus Langzeit- und Gelegenheitsblutdruckmessung am sichersten und effektivsten [44].

1.2.1 Langzeitblutdruckmessung: Referenzwerte für Kinder

Wie oben bereits beschrieben, gilt die ambulante Langzeitblutdruckmessung für die Diagnose und Therapieüberwachung der arteriellen Hypertonie mittlerweile als Methode der Wahl sowohl für erwachsene Patienten als auch für Kinder.

Bei Kindern sind Höhe und Normbereich des Blutdruckes nicht normalverteilt, da sie nicht alleine vom Alter, sondern vor allem von verschiedenen anthropometrischen Faktoren (insbesondere Körpergröße und Gewicht) abhängen, was die statistische Auswertung bisher erschwert hat.

Wühl et. al. haben mittels der modifizierten LMS-Methode nach Cole und Green eine Möglichkeit geschaffen, die aus der ABPM-Messung erhaltenen Blutdruckwerte in normalverteilten und von den oben genannten Faktoren unabhängigen SDS-Werten auszudrücken [21]. Hierdurch werden statistische Auswertungen, beispielsweise in Longitudinalstudien zur Darstellung des individuellen Verlaufes und zur Qualitätskontrolle der medikamentösen Einstellung möglich [150].

1.3 Medikamentöse Therapie der Posttransplant-Hypertonie

Hinsichtlich der wichtigen Bedeutung des Blutdrucks bezüglich Verlauf und Prognose nach einer Nierentransplantation ist insbesondere bei nierentransplantierten Patienten eine effektive Blutdruckeinstellung essentiell. Nach Baluarte besteht bei 79 % der Kinder im ersten Monat nach Transplantation die Notwendigkeit einer antihypertensiven Therapie. Nach zwei Jahren benötigen noch 59 % der transplantierten Patienten eine solche Therapie [5].

Wenn möglich, sollten die der Posttransplant-Hypertonie zugrunde liegenden Ursachen (siehe Kapitel 1.1) erkannt und die entsprechende kausale Therapie eingeleitet werden. Das weitere optimale medikamentöse Vorgehen in der Behandlung der Posttransplant-Hypertonie wird kontrovers diskutiert [46].

Ziel der medikamentösen, antihypertensiven Behandlung ist die Senkung des Blutdrucks auf Werte unter der 95. Perzentile für Alter und Geschlecht [118]. Für die Patienten ist dies meist mit einer Langzeitpharmakotherapie verbunden.

Lange Zeit war ein Großteil der Medikamente aufgrund fehlender klinischer Studien nicht explizit für den Gebrauch in der Pädiatrie zugelassen. Medikamente wurden damit

Einführung

außerhalb ihrer zugelassenen Anwendung („off label“) eingesetzt [149]. Außerdem fehlten Dosisempfehlungen für Kinder [33]. Beispielsweise gibt es für den Einsatz von ACE-Hemmern bei Kindern bis heute keine Zulassung (ausgenommen Captopril). In den letzten Jahren haben Aktionen wie „The Best Drugs for Children Act in the U.S.“ und vergleichbare Aktionen in Europa den Grundstein für geeignete klinische Studien einzelner Medikamente im Kindesalter gelegt [149].

Medikamente, die zur Behandlung der arteriellen Hypertonie im Kindesalter von der NHBPEP Working Group 2004 empfohlen werden, sind: ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Beta-Blocker, Calciumantagonisten und Diuretika. Die Auswahl richtet sich nach individueller Verträglichkeit und Effektivität [88].

Es gibt verschiedene Therapieansätze zur medikamentösen Behandlung der arteriellen Hypertonie, abhängig von der Situation des Patienten, der Höhe des Blutdruckes und der möglichen Begleiterkrankungen. Eine Monotherapie sollte angestrebt werden. Ist diese aufgrund der Komplexität der zu Grunde liegenden Erkrankung nicht möglich, ist eine Kombinationstherapie indiziert. Hierbei sollten bevorzugt Substanzen mit verschiedenen Wirkmechanismen kombiniert werden [34][118].

1.3.1 ACE- Hemmer

Bei Erwachsenen werden Antagonisten des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorenblocker) nicht nur aufgrund ihrer sehr guten antihypertensiven Eigenschaften sondern auch wegen ihres nachgewiesenen nephroprotektiven Effektes in der Behandlung der Hypertonie mittlerweile bevorzugt eingesetzt [107].

Ihre Effektivität in der primären und sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen wurde in verschiedenen Studien belegt [38][65][151]. Die Datenlage bei transplantierten Patienten ist nicht ausreichend, da diese Patientengruppe von solchen klinischen Studien lange Zeit ausgeschlossen wurde [45].

Für Kinder gab es aufgrund fehlender klinischer Studien lange keine Zulassung für ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorenblocker. Heutzutage finden diese Medikamente auch in der Pädiatrie Anwendung. Ihre Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen sind mittlerweile auch bei Kindern gut belegt [121][142].

Einführung

Es gibt allerdings nur eingeschränkte Studien bezüglich Pharmakokinetik, Dosierung und Nebenwirkungen bei nierenkranken bzw. nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen.

Besonders stark wirken RAS-Antagonisten an den Vas efferens der Glomeruli und senken hierdurch den intraglomerulären Druck und die Proteinurie. Darüber hinaus werden lokale Wachstumsfaktoren unterdrückt und die Freisetzung von Cytokinen und Chemokinen vermindert. Nachfolgend führt dies zu einem Rückgang von glomerulären Hypertrophie und Glomerulosklerose sowie tubulointerstitialen Entzündung und Fibrose [106]. Dieser nephroprotektive Effekt konnte für Erwachsene in verschiedenen Studien bestätigt werden [50][53][64][95][105][133].

Wühl et al. haben in der ESCAPE-Studie auch für pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einen deutlichen antihypertensiven und antiproteinurischen Effekt von Ramipril festgestellt. Am deutlichsten wurde dies vor allem bei Kindern mit schwerer Hypertonie und Proteinurie [149].

Auch die Fähigkeit der ACE-Hemmer, die Progression der CAN (chronic allograft nephropathy) zu verlangsamen, konnte im Tiermodell nachgewiesen werden [89].

Über die Wirkung von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorenblocker bei nierentransplantierten Patienten gibt es verschiedene, z.T. widersprüchliche Aussagen. In einer Studie mit 2031 Patienten konnten Heinze et. al. für die Patienten, die mit einem RAS-Antagonisten behandelt wurden, ein deutlich verlängertes Transplantat- und Patientenüberleben nachweisen, als für die Patienten, die eine alternative Behandlung erhielten [45].

Ein derart positiver Effekt auf das Transplantatüberleben konnte von Opelz et al. in ihrer 2006 durchgeführten Studie mit 17.209 nierentransplantierten Patienten nicht bestätigt werden. Dahingegen wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Qualität der Blutdruckeinstellung und Transplantatüberlebensrate unabhängig von einer antihypertensiven Behandlung mit oder ohne ACE-Hemmer bzw. AT₁-Rezeptorenblocker nachgewiesen [93].

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Qualitätskontrolle der Blutdruckeinstellung der nierentransplantierten Kinder und Jugendlichen der Universitätskinderklinik Marburg. Es soll der Frage nachgegangen werden, ob die medikamentöse Therapie bei den nierentransplantierten Patienten den gewünschten Erfolg (Absenkung des Blutdrucks in den Normbereich) erbringt, und welche Nebenwirkungen bei der Anwendung der antihypertensiven Medikamente in dieser Patientengruppe vorherrschend sind. Letzteres ist von besonderer Wichtigkeit, da viele der eingesetzten antihypertensiven Medikamente noch keine Zulassung für Kinder haben und Nebenwirkungen bei transplantierten Kindern bisher kaum beschrieben wurden. Besonders interessiert der ACE-Hemmer Ramipril.

Im Einzelnen ergaben sich folgende Fragen:

1. Wie ist die Qualität der Blutdruckeinstellung bei den nierentransplantierten Patienten?
2. Sind die Ergebnisse der 24-Stunden-Blutdruckmessung mit denen der häuslichen Blutdruckmessung und denen der Gelegenheitsmessung in der Ambulanz vergleichbar?
3. Welche antihypertensiven Medikamente werden therapeutisch eingesetzt?
4. Kann die Posttransplant-Hypertonie durch den Einsatz des ACE-Hemmers Ramipril besser kontrolliert werden als durch eine alternative antihypertensive Medikation?
5. Welche unerwünschten Ereignisse treten im transplantierten Patientenkollektiv bei der medikamentösen Therapie mit Ramipril auf?
6. Wie verhalten sich Dipping, linksventrikuläre Hypertrophie und Nierenfunktion (GFR, Kreatinin)?

3. Patienten und Methoden

3.1 Ethik

Die Studie wurde im August 2004 der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vorgelegt und im Oktober 2004 bewilligt (Aktenzeichen 10/04).

Vor Beginn der Studie wurden die Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigte mündlich sowie mit Informationsblättern über den Inhalt der Studie aufgeklärt. Sie wurden darauf hingewiesen, dass alle Daten anonymisiert verarbeitet werden und dass sie jederzeit ohne Nennung von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden können. Die Patienten und Erziehungsberechtigten gaben schriftlich ihre Einverständnis, dass die beteiligten Untersucher Einsicht in die Krankenakten und Protokolle der 24-Stunden-Blutdruckmessungen nehmen durften. Die Informationsblätter sowie die Teilnahmeerklärung befinden sich im Anhang.

3.2 Patientenkollektiv

3.2.1 Allgemeines

In diese retrospektiven Studie wurden 32 nierentransplantierte Patienten, die in der Universitätskinderklinik der Philipps- Universität Marburg aufgrund einer arteriellen Hypertonie behandelt wurden, mit einbezogen. Bei den Patienten wurde im Zeitraum nach der Transplantation bis Ende des Jahres 2005 mindestens zwei ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessungen durchgeführt.

Das Patientenkollektiv wurde zunächst als Gesamtheit ausgewertet und danach anhand der antihypertensiven Medikation in zwei Gruppen (Patienten mit und ohne Ramipril) aufgeteilt. Um die Häufigkeiten der unerwünschten Wirkungen unter der Therapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril bei nierentransplantierten Kindern besser beschreiben zu können, wurde aus einer parallelen Studie noch eine weitere Patientengruppe (nichttransplantierte, nierenkranke Kinder unter Ramipril; siehe Kapitel 3.2.4) hinzugefügt.

3.2.2 Einschlusskriterien

Vorraussetzung für die Aufnahme in die Studie war die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigten.

Weiterhin sollten mindestens zwei auswertbare ABPM-Profilen vorhanden sein, um die Veränderung des Blutdruckes im Verlauf beurteilen zu können. Es wurden nur solche Blutdruck-Profile ausgewertet, die eine zuvor definierte Mindestanzahl an gültigen Messungen enthielten (siehe Kapitel 3.4.1.3).

Zum Zeitpunkt der jeweiligen ABPM-Messungen mussten die erforderlichen klinischen Daten und Laborergebnisse vorliegen.

Patienten, bei denen die oben genannten Kriterien nicht erfüllt waren, wurden von der Studie ausgeschlossen. Dies war bei insgesamt sechs Patienten der Fall. Vier Patienten mussten aufgrund fehlender gültiger ABPM-Messungen ausgeschlossen werden, zwei weitere aufgrund fehlender Laborergebnisse bzw. fehlender klinischer Daten.

3.2.3 Patientenkollektiv: Nierentransplantierte Kinder (n=26)

In diesem Patientenkollektiv befinden sich 26 nierentransplantierte Patienten (13 Jungen, 13 Mädchen). Das Alter bei Nierentransplantation lag im Mittel bei 10,2 (\pm 4,4 Jahre) Jahren (siehe **Abbildung 3-1**). Die erste 24-Stunden-Blutdruck-Messung lag im Durchschnitt 40 (\pm 37) Monate, die zweite durchschnittlich 67 (\pm 41) Monate nach der Transplantation.

Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten und zweiten ABPM-Messung ist in **Abbildung 3-2** und **Abbildung 3-3** dargestellt.

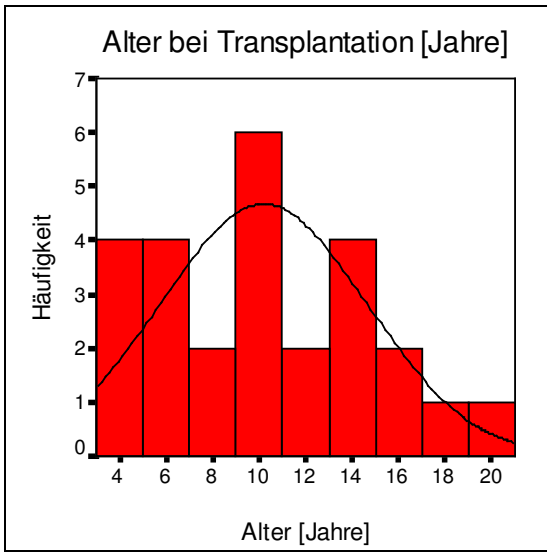


Abbildung 3-1 Alterverteilung Gesamtkollektiv bei NTx

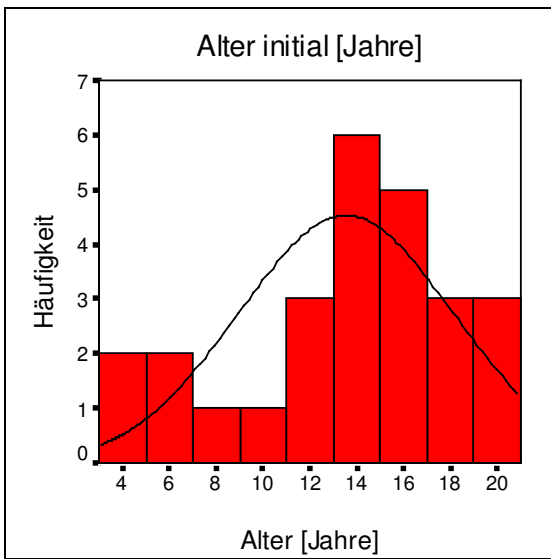


Abbildung 3-2 Alterverteilung Gesamtkollektiv initial

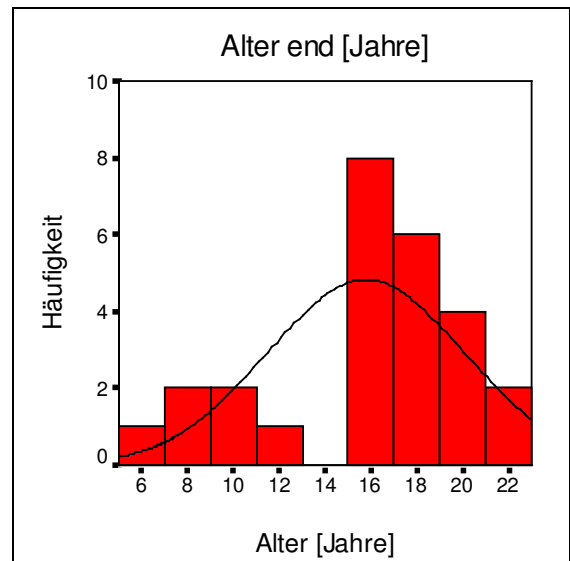


Abbildung 3-3 Alterverteilung Gesamtkollektiv end

Patienten und Methoden

Die zur Nierentransplantation führenden Grunderkrankungen wurden in Gruppen eingeteilt. Es wurde zwischen erworbenen (27%, n = 7) und angeborenen (73%, n = 19) Erkrankungen unterschieden. Die Häufigkeiten der verschiedenen Grunderkrankungen sind in **Abbildung 3-4** und **Abbildung 3-5** dargestellt.

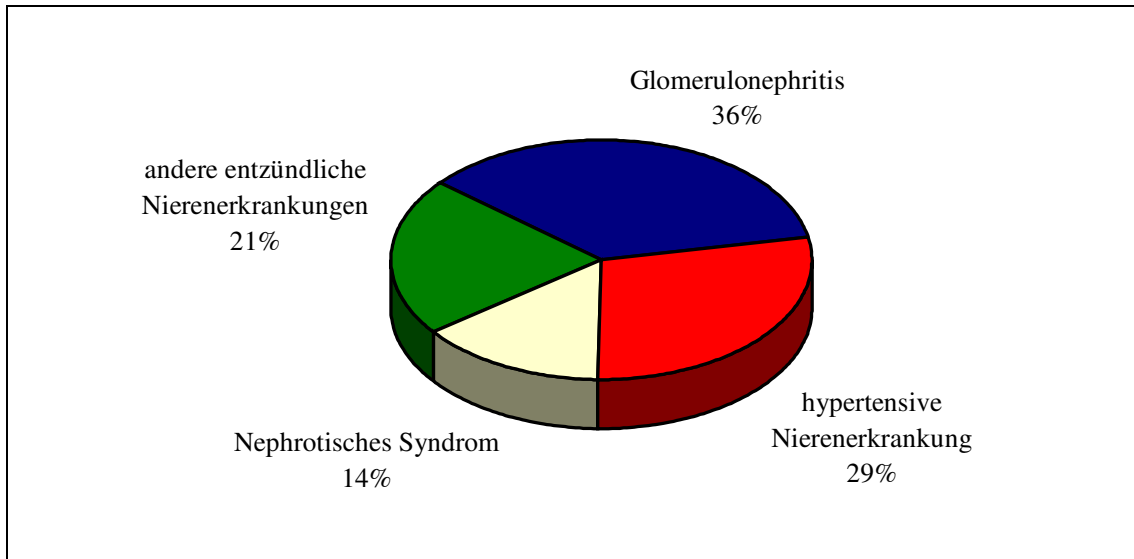


Abbildung 3-4 Grunderkrankungen (erworben) gesamtes Patientenkollektiv

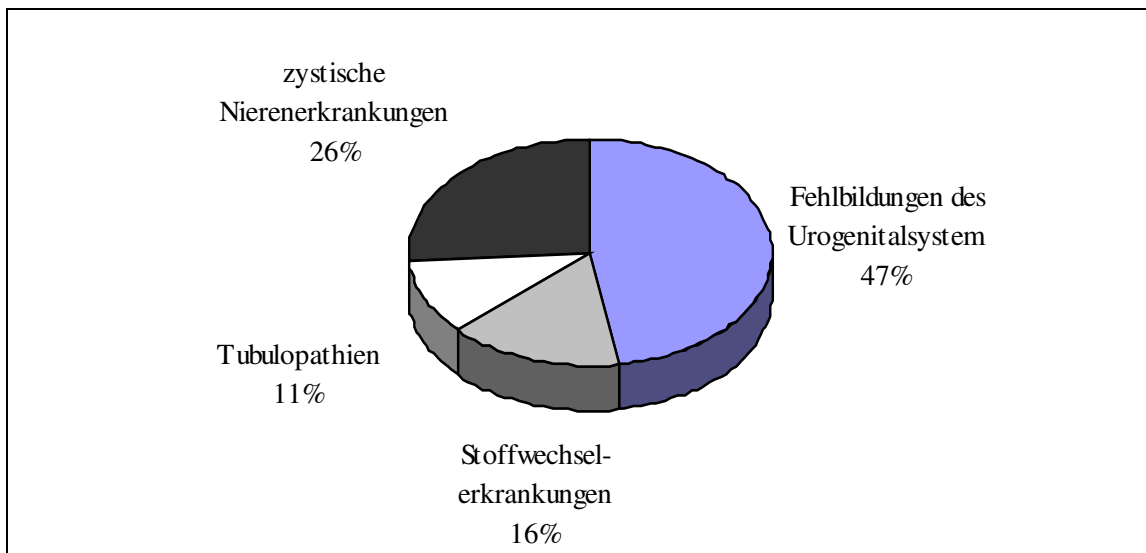


Abbildung 3-5 Grunderkrankungen (kongenital) gesamtes Patientenkollektiv

Bei zwei Patienten konnte zusätzlich eine Nierenarterienstenose nachgewiesen werden.

Patienten und Methoden

Neben Ramipril wurden folgende Antihypertensiva einzeln, oder in Kombination verabreicht:

Antihypertensiva	Anzahl der Patienten			
	initial		end	
Ramipril	15	57,7%	16	61,5%
Metoprolol	15	57,7%	16	61,5%
Atenolol	1	3,8%	1	3,8%
Losartan	0	0,0%	1	3,8%
Amlodipin	13	50,0%	13	50,0%
Diltiazem	1	3,8%	0	0,0%
Hydrochlorothiazid	2	7,7%	2	7,7%
Azetazolamid	0	0,0%	1	3,8%

Tabelle 3-1 Häufigkeiten der eingesetzten Antihypertensiva

Alle Patienten wurden zusätzlich zu der antihypertensiven Medikation, immunsuppressiv behandelt. Die Immunsuppression bestand aus Cyclosporin A, Mycophenolatmofetil, Prednisolon, Azathioprin, Tacrolimus und Sirolimus in einer Einzel- oder Kombinationstherapie.

Immunsuppressiva	Anzahl der Patienten			
	initial		end	
Mycophenolatmofetil	16	61,5%	17	65,4%
Cyclosporin A	17	65,4%	14	53,9%
Azathioprin	10	38,5%	7	26,9%
Tacrolimus	9	34,6%	8	30,8%
Sirolimus	1	19,2%	5	19,2%
Prednisolon	16	61,5%	14	53,9%

Tabelle 3-2 Häufigkeiten der eingesetzten Immunsuppressiva

3.2.3.1 Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17)

In diese Gruppe wurden 17 Patienten (sechs Jungen, elf Mädchen) eingeschlossen. Diese wurden im Zeitraum von der ersten bis zu letzten ABPM-Messung antihypertensiv mit Ramipril behandelt.

Patienten und Methoden

Die mittlere Dosis betrug initial 2,6 (\pm 0,8) mg/m²KOF und zum Zeitpunkt der letzten Messung 3,5 (\pm 1,2) mg/m²KOF. Das Alter bei Transplantation und zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Messung sowie der zeitliche Abstand zwischen Transplantation und erster bzw. zweiter Messung in dieser Gruppe sind in **Tabelle 3-3** dargestellt.

Für diese Gruppe wurden, zusätzlich zur Überprüfung der Blutdruckeinstellung, sämtliche unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Behandlung unter Ramipril auftraten sowie deren Konsequenzen, beispielsweise eine Dosisreduktion, erfasst.

3.2.3.2 Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9)

In dieser Gruppe sind neun Patienten (sieben Jungen, zwei Mädchen) zusammengefasst, die nach der Transplantation aufgrund einer arteriellen Hypertonie in der nephrologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik in Marburg behandelt wurden, jedoch kein Ramipril erhielten.

Auch für diese Gruppe sind Alter bei Transplantation und zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Messung sowie der zeitliche Abstand zwischen Transplantation und erster bzw. zweiter Messung der **Tabelle 3-4** zu entnehmen.

Deskriptive Statistik	Patienten mit Ramipril (n=17)				
	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum
Alter bei NTx [Jahre]	9,8	9,4	4,1	17,5	3,4
Alter initial [Jahre]	13,4	14,3	4,0	18,5	4,3
Alter end [Jahre]	15,9	16,3	3,7	20,3	7,3
Zeit: TX - 1.ABPM [Monate]	46,4	42,0	39,9	155,0	1,0
Zeit: TX - 2.ABPM [Monate]	74,5	69,0	40,2	168,0	12,0

Tabelle 3-3 Deskriptive Statistik: Patienten mit Ramipril

Deskriptive Statistik	Patienten ohne Ramipril (n=9)				
	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum
Alter bei NTx [Jahre]	10,9	10,6	5,1	19,1	3,5
Alter initial [Jahre]	13,5	15,3	5,5	20,2	4,8
Alter end [Jahre]	15,5	17,0	5,4	22,4	6,9
Zeit: TX - 1.ABPM [Monate]	33,5	36,0	25,5	77,0	1,0
Zeit: TX - 2.ABPM [Monate]	59,2	63,0	29,8	115,0	12,0

Tabelle 3-4 Deskriptive Statistik: Patienten ohne Ramipril

3.2.4 Patientenkollektiv: Nicht transplantierte, nierenkranke Kinder (n=27)

In diese Gruppe wurden 27 nicht transplantierte, nierenkranke Kinder (15 Jungen, 12 Mädchen), die in der Universitätskinderklinik der Philipps-Universität Marburg aufgrund einer arteriellen Hypertonie behandelt wurden, einbezogen.

Auch für diese Gruppe wurden in einer parallelen Studie zwei 24-Stunden-Blutdruckmessungen ausgewertet. Alle Patienten wurden im Zeitraum von der ersten bis zur letzten ABPM-Messung antihypertensiv mit Ramipril behandelt. Die Dosis lag initial bei $3,7 (\pm 1,7)$ mg/m²KOF und in der Folgemessung bei $3,9 (\pm 1,8)$ mg/m²KOF.

Die unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit Ramipril wurden dokumentiert und deren Häufigkeiten mit denen der transplantierten Patienten unter Ramipril (siehe Kapitel 4.8.3) verglichen.

Das Alter zum Zeitpunkt der ersten 24-Stunden-Blutdruck-Messung lag im Mittel bei $9,7 (\pm 5,4)$ Jahren und zum Zeitpunkt der zweiten Messung bei $11,5 (\pm 5,3)$ Jahren.

3.3 Aufbau der Studie

Diese Studie wurde als Qualitätskontrolle der Blutdruckeinstellung der Universitätskinderklinik Marburg angelegt und die Datenerhebung erfolgte retrospektiv.

Die Daten wurden den aufgezeichneten Krankengeschichten, Kurven, Ambulanzakten, Operationsberichten und Transplantationsakten entnommen und in Datenblätter (siehe Anhang) übertragen. Aufgenommen wurden die aktuellsten 24-Stunden-Blutdruckmessungen (mindestens zwei), die nach der Transplantation vorgenommen worden sind und ausreichend gültige Messungen enthielten.

Hierbei wurden folgende Parameter zum Zeitpunkt der jeweiligen ABPM- Messungen erfasst: Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht der Patienten, Grunderkrankung, Zeitpunkt der Transplantation, Dauer der vorangegangenen Dialyse, die Ergebnisse der 24-Stunden-Blutdruck-Messungen, die ambulanten Blutdruckwerte (Gelegenheitsblutdruck in der Ambulanz sowie Durchschnittsblutdruckwerte der zu Hause durchgeführten Messungen), das Serum-Kreatinin, Blutbild, Elektrolyte, Proteinurie, EKG- und UKG- Befunde, die aktuelle Medikation, von den Patienten berichtete unerwünschte Ereignisse unter der Therapie mit Ramipril, sowie Anzahl und Indikation der Krankenhausaufenthalte.

Aus den erhobenen Daten wurden der Body-Mass-Index (BMI), die Körperoberfläche (KOF) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) berechnet (siehe Abschnitt 3.5.2-4). Des Weiteren erfolgte die Berechnung der SDS-Werte und Perzentilen für Größe, Gewicht, BMI [61] sowie die Berechnung der SDS-Werte für die Ergebnisse der Langzeitblutdruckmessung [150] und der Blutdruckmessung in der Ambulanz [23].

3.4 Blutdruck

3.4.1 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABPM)

3.4.1.1 Durchführung

Zur Durchführung der 24-Stunden Blutdruckmessung wurde dem Patienten eine Blutdruckmanschette an den nicht dominierenden Oberarm angebracht und in Herzhöhe über der Ateria brachialis platziert. Die für die Kinder und Jugendlichen geeignete Manschette wurde anhand des Oberarmumfangs ausgewählt.

Die Messung wurde mit dem Spacelabs 90207 Blutdruckmonitor der Kinderklinik der Philipps-Universität Marburg durchgeführt, welcher nach der Inbetriebnahme selbstständig in festgelegten Zeitintervallen (15 min tagsüber und 30 min in der Nacht) die Blutdruckmessung vornahm und die gemessenen Werte speicherte.

Das Geräte basiert auf einer oszillometrischen Messmethode zur Ermittlung des Blutdruckes. Hierbei dient die Blutdruckmanschette als Sensor für Druckoszillationen. Das Insufflieren der Manschette erfolgt automatisch nach festgelegten Zeitintervallen (alle 15 min tagsüber und 30 min in der Nacht). Der Messvorgang dauert ca. 20 Sekunden.

Während des Messvorganges sollten die Patienten den Arm möglichst gestreckt halten und nicht bewegen, um eine Beeinflussung der Messung zu vermeiden.

Die Patienten wurden gebeten, über ihren Tagesablauf ein exaktes Tätigkeitsprotokoll zu führen, in dem sie mindestens stündlich, besser jedoch zu jedem Messzeitpunkt wesentliche Aktivitäten (z.B. Ruhen, Schlafen, psychische bzw. körperliche Aktivitäten, Einnahmezeiten von Medikamenten) festhalten sollten.

3.4.1.2 Parameter

Folgende Parameter wurden mit der 24- Stundenblutdruckmessung erhoben:

- Aktueller systolischer und diastolische Blutdruckwert zu den jeweiligen Messzeitpunkten
- Mittelwert des systolischen und diastolischen Blutdruckes über 24 Stunden, im Tages- und Nachtintervall ($M_{\text{syst/diast 24h/Tag/Nacht}}$)
- Nächtliche Blutdruckabsenkung (Dipping), systolisch und diastolisch (prozentual und absolut (mmHg))
- Aktuelle Herzfrequenz zu den jeweiligen Messzeitpunkten
- Mittelwert der Herzfrequenz über 24 Stunden, im Tages- und Nachtintervall
- Blood pressure load im Tages- und Nachtintervall
- Anzahl der erfolgreichen Messungen

Als Dipping wird eine nächtliche Blutdruckabsenkung (systolisch und diastolisch) von mehr als 10% gegenüber den Tagwerten bezeichnet [27][78]. Anhand dieser Definition wurde zwischen Dippern und Non-Dippern unterschieden (siehe Kapitel 1.2).

Der Blood pressure load gibt den prozentualen Anteil der Blutdruckwerte über der 95. Perzentile an [128][152]. Die verwendeten Spacelabs-Monitore registrierten diesen Anteil automatisch. Ein erhöhter Blood pressure load liegt vor, wenn mehr als 30% der Blutdruckwerte über der 95. Perzentile liegen.

3.4.1.3 Auswertung

Die Auswertung erfolgte computerisiert mit dem Spacelabs-Programm unter Verwendung der größenadaptierten Normwerte von Soergel et al. [119]. Somit wurde ein Blutdrucktagesprofil erstellt.

Zur Auswertung wurden die Tag- bzw. Nachtintervalle folgendermaßen definiert:

→ **Tagesmessungen:** alle Messungen zwischen 08:00 Uhr und 20:00 Uhr

→ **Nachtmessungen:** alle Messungen zwischen 00:00 Uhr und 06:00 Uhr

Patienten und Methoden

Es wurden nur Blutdruck-Profile ausgewertet, in denen mindestens 30 auswertbare Messungen erfolgt sind, davon mindestens 8 im Zeitraum zwischen 00:00 Uhr und 06:00 Uhr.

Um die erhaltenen Blutdruckwerte unabhängig von Alter, Größe und Gewicht der Patienten auswerten zu können, wurden sie in die normalverteilten SDS-Werte transformiert [150]. Dies geschah mittels der modifizierten LMS-Methode nach Cole und Green [21]. Diese Methode basiert auf den drei Parametern L (Box-cox-power-Transformation), M (Median) und S (Variationskoeffizient) und ermöglicht bei nicht-normalverteilten Werten die Berechnung von Standard-Deviation-Scores.

Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

Standard-Deviation-Scores (SDS):

$$\text{SDS} = \frac{[(Y/M(t))^{L(t)} - 1]}{(L(t) \times S(t))}$$

Dabei entspricht Y dem individuellen systolischen oder diastolischen Blutdruck, M ist der Median, S der Variationskoeffizient und L entspricht dem Grad der Schiefe.

3.4.2 Ambulante Blutdruckmessungen

Um einen Vergleich zwischen den ABPM- Messungen und der sonst üblichen ambulanten Blutdruckmessung durchführen zu können, wurden hierzu folgende Werte in die Auswertung mit einbezogen:

- Durchschnittsblutdruck zu Hause:

Mittelwert aus den Ergebnissen der letzten drei Messungen, die den selbstgeführten Blutdruckprotokollen der häuslichen Blutdruckmessung entnommen wurden.

- Gelegenheitsblutdruck (Ambulanz):

Ambulant gemessener Blutdruck bei der letzten Kontrolluntersuchung in der nephrologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik Marburg.

Die Messung erfolgte im Sitzen, nach einigen Minuten Ruhe, mit einer Druckablassgeschwindigkeit von 2-3 mm Hg/sek im Bereich des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Für die Blutdruckmessungen in der Ambulanz wurden automatische oszillometrische Blutdruckmessgeräte (Dinamap) verwendet.

Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, wurden zu den in der Ambulanz erhobenen Gelegenheitsblutdruckwerten die entsprechenden SDS-Werte berechnet. Dabei wurden die von De Man et al. ermittelten Normwerte der Gelegenheitsblutdruckmessung verwendet, die sich am Geschlecht und an der Körpergröße der Patienten orientieren [23].

3.4.3 Modifizierter Blutdruck-Score

Für die Evaluation der arteriellen Hypertonie verwendeten wir den Blutdruck-Score nach Bianchi et al. [11], modifiziert nach Revermann et al. [103]:

Punktvergabe:

→ maximale Punktzahl: 8 Punkte

Pro antihypertensivem Medikament (maximal 3):

→ 1 Punkt für eine Dosis bis 50% der Maximaldosis

→ 2 Punkte für jede höhere Dosis

1 Zusatzpunkt für > 3 antihypertensive Medikamente

1 Zusatzpunkt für einen Blutdruck > 95. Perzentile

Um den Blutdruckscore auch für die 24-Stunden-Blutdruckmessung anwenden zu können, wurde der letzte Unterpunkt (1 Zusatzpunkt für einen Blutdruck > 95. Perzentile) in Abweichung zu der Originalpublikation folgendermaßen bewertet:

1 Zusatzpunkt für >30% systolische Tagwerte > 95.Perzentile

3.5. Weitere Diagnostik und Formeln

3.5.1 Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)

Der Grad der Linksventrikulären Hypertrophie wurde durch die transthorakale Echokardiographie bestimmt. Für die Befunde wurden Punkte folgendermaßen vergeben:

Linksventrikuläre Hypertrophie	
keine Hypertrophie	0 Punkte
leichte Hypertrophie	1 Punkt
mäßige Hypertrophie	2 Punkte
starke Hypertrophie	3 Punkte

Tabelle 3-5 Linksventrikuläre Hypertrophie - Punktescore

3.5.2 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Die glomeruläre Filtrationsrate wurden nach der Schwartz- Formel [110], modifiziert nach Schmitt [109], errechnet. In seiner Studie zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate bei Kindern und Jugendlichen konnte Schmitt zeigen, dass ein Wert von 0,5 für die Konstante k eine gute Korrelation zur Single-Injektion Inulin-Clearance (CIn) aufwies.

Die GFR berechnet sich nun durch Einsetzen der Konstanten (k = 0,5), der Körperlänge [cm] und des Serum-Kreatininwertes [mg/dl] in folgende Formel:

$$\text{GFR [ml/min]} = \frac{\text{Körpergröße(cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}} \times 0,5$$

3.5.3 Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \frac{\text{Gewicht(kg)}}{(\text{Größe(m)})^2}$$

3.5.4 Körperoberfläche (KOF)

Die Körperoberfläche wurde mit der Formel nach Mosteller (1987) berechnet:

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = \sqrt{\frac{\text{Größe(cm)} \times \text{Gewicht(kg)}}{3600}}$$

3.6 Computergestützte statistische Auswertverfahren

Von den erhaltenen biometrischen Daten, den Blutdruck- und Laborwerten, dem Blutdruckscore sowie dem Grad der linksventrikulären Hypertrophie (Punktescore) wurde zunächst eine deskriptive Statistik erstellt, die Mittelwert, Median, Standardabweichung, Maximum und Minimum umfasste.

So konnte die prozentuale Veränderung vom Zeitpunkt der ersten Messung zum Zeitpunkt der letzten Messung ermittelt werden.

Um die Effektivität der Therapie, sowie Unterschiede in den Therapieergebnissen zwischen Patienten mit und ohne Ramipril zu ermitteln, wurden die Werte der ersten mit denen der letzten Messung verglichen. Hierzu wurde die zu vergleichenden Variablen zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung geprüft. Sofern diese gegeben war, wurde der T-Test für gepaarte, bzw. unabhängige Stichproben angewandt. Bei nicht normalverteilten Variablen wurden nichtparametrische Tests eingesetzt. Für zwei verbundene Stichproben der Wilcoxon-Test, für zwei unabhängige Stichproben der Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ angesetzt. Dazu wurde das Statistikprogramm SPSS verwendet.

Patienten und Methoden

Sämtliche unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Behandlung unter Ramipril auftraten sowie deren Konsequenzen, beispielsweise eine Dosisreduktion, wurden erfasst und deren absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Diese wurden mit den Ergebnissen der Auswertung der Gruppe der nicht transplantierten, nierenkranken Patienten unter Ramipril verglichen.

4. Ergebnisse

4.1 Biometrische Daten

4.1.1 Körpergröße

Einige der Patienten weisen durch die zugrunde liegende chronischen Erkrankung, die Nierentransplantation oder die darauf folgende Steroid-Therapie eine deutliche Wachstumsverzögerung auf.

Gesamtes Patientenkollektiv (n = 26):

Die mittlere Körpergröße lag zum Zeitpunkt der ersten 24-Stunden-Blutdruckmessung bei $145 \pm 21,1$ cm (SDS $-1,7$). Bei 26,9% (n = 7) der Patienten lag die Körpergröße dabei unter der dritten Perzentile.

In der Folgeuntersuchung wurden durchschnittlich $152 \pm 18,8$ cm (SDS $-1,8$) gemessen. Bei neun Patienten (34,6%) lag dabei die Körpergröße unterhalb der dritten Perzentile.

Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17):

Ein Großteil der Patienten, bei denen eine Wachstumsretardierung besteht, kam aus der Gruppe der Patienten, die antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden. In dieser Gruppe (n = 17) lag die Körpergröße zum Zeitpunkt der ersten Messung im Mittel bei $144,7 \pm 18,4$ cm (SDS $-1,8$). Dabei lag bei fünf Patienten (29,4%) die Körpergröße unter der dritten Perzentile.

Zum Zeitpunkt der zweiten ABPM-Messung wurde eine mittlere Körpergröße von $151 \pm 15,7$ cm (SDS $-2,1$) gemessen. Zum Zeitpunkt dieser Messung lagen sieben Patienten (41,2%) damit unter der dritten Perzentile.

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

Für diese Gruppe (n = 9) lag die mittlere Körpergröße zum Zeitpunkt der ersten Messung bei $145,4 \pm 26,8$ cm (SDS $-1,4$) und zum Zeitpunkt der zweiten Messung bei $153,8 \pm 24,7$ cm (SDS $-1,3$).

Bei zwei Patienten (22,2%) lag die Körpergröße zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Messung unter der dritten Perzentile.

Ergebnisse

Gruppenvergleich:

Die Patientengruppen unterschieden sich hinsichtlich der mittleren Körpergröße nicht voneinander. Eine Wachstumsretardierung konnte bei einem Teil der Patienten, insbesondere bei Patienten der Ramiprilgruppe, nachgewiesen werden.

4.1.2 Körpergewicht

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Das mittlere Körpergewicht lag zum Zeitpunkt der ersten 24-Stunden-Blutdruckmessung bei $49,8 \pm 28,9$ kg (SDS $-0,8$). Bei 11,5% (n = 3) der Patienten lag das Körpergewicht dabei unter der dritten Perzentile. Ein Patient lag zum Zeitpunkt der ersten Messung über der 97. Perzentile.

In der Folgeuntersuchung wogen die Patienten im Mittel $53,9 \pm 19,2$ kg (SDS $-0,4$). Bei zwei Patienten 7,7% lag das Gewicht unterhalb der dritten Perzentile.

Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=27):

In dieser Gruppe lag das Körpergewicht zum Zeitpunkt der ersten Messung im Mittel bei $53,5 \pm 32,3$ kg (SDS $-0,1$). Dabei lag das Körpergewicht bei jeweils einem Patienten (5,9%) unter der dritten, bzw. über der 97. Perzentile.

Zum Zeitpunkt der zweiten ABPM-Messung wurde ein mittleres Körpergewicht von $55,3 \pm 17,9$ kg (SDS $-0,3$) bestimmt. Zum Zeitpunkt dieser Messung lag das Gewicht bei allen Patienten im Normbereich zwischen der dritten und 97. Perzentile.

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

Für diese Gruppe lag das mittlere Körpergewicht zum Zeitpunkt der ersten Messung bei $42,8 \pm 21,1$ kg (SDS $-1,1$) und zum Zeitpunkt der zweiten Messung bei $51,2 \pm 21,2$ kg (SDS $-0,7$). Bei zwei Patienten (22,2%) lag das Körpergewicht zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Messung unterhalb der dritten Perzentile.

Gruppenvergleich:

Das mittlere Körpergewicht der beiden Gruppen (transplantierten Patienten mit und ohne Ramipril) unterschied sich weder bei der ersten noch bei der zweiten ABPM-Messung signifikant voneinander.

Ergebnisse

4.1.3 Body-Mass-Index (BMI)

Die Einordnung normaler und pathologischer BMI-Werte nach altersbezogenen Perzentilen erfolgte nach den Kriterien der Empfehlung der „European Childhood Obesity Group“ [157].

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Für das gesamte Patientenkollektiv lag der mittlere BMI zum Zeitpunkt der ersten 24-Stunden-Blutdruckmessung bei $22,3 \pm 9,3 \text{ kg/m}^2$ (SDS 0,5).

Nach der oben genannten Einteilung konnten zwei Patienten (7,7%) als übergewichtig (BMI zwischen der 90. und 97. Perzentile) identifiziert werden. Bei 11,5% (n = 3) der Patienten lag der BMI über der 97. Perzentile. Dies entspricht einer Adipositas.

Ein Patient (3,9%) lag zum Zeitpunkt der ersten Messung unter der ersten Perzentile und damit im Untergewicht.

In der Folgeuntersuchung lag der BMI im Mittel bei $22,5 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ (SDS 0,6). Drei Patienten (11,5%) wurden als übergewichtig eingestuft, bei vier Patienten (15,4%) lag zu diesem Zeitpunkt eine Adipositas mit Werten oberhalb 97. Perzentile vor. Der BMI eines Patienten (3,9%) lag unterhalb der dritten Perzentile.

Eine signifikante Veränderung des mittleren BMI im Gesamtkollektiv von der ersten zur zweiten ABPM-Messung konnte nicht festgestellt werden.

Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17):

In dieser Gruppe lag der Body-Mass-Index zum Zeitpunkt der ersten Messung im Mittel bei $24,1 \pm 10,4 \text{ kg/m}^2$ (SDS 1,0).

Zum Zeitpunkt der zweiten ABPM-Messung wurde ein durchschnittlicher BMI von $23,5 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$ (SDS 0,9) bestimmt.

Bei zwei Patienten (11,8%) konnte zu beiden Messzeitpunkten eine Adipositas (BMI über der 97. Perzentile) diagnostiziert werden.

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

Für diese Gruppe lag der mittlere Body-Mass-Index zum Zeitpunkt der ersten Messung bei $18,9 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$ (SDS -0,5) und zum Zeitpunkt der zweiten Messung bei $20,6 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$ (SDS -0,1).

Ergebnisse

Bei jeweils einem Patienten (11,1%) lag der mittlere BMI initial über der 97., bzw. unter der ersten Perzentile. Zum Zeitpunkt der zweiten ABPM-Messung hatten zwei Patienten (22,2%) einen BMI über der 97. Perzentile.

Gruppenvergleich:

Der Body-Mass-Index lag in der Gruppe der transplantierten Kinder unter Ramipril initial im Mittel auf der 75. und in der Gruppe der transplantierten Patienten ohne Ramipril im Mittel auf der 38. Perzentile. Es bestand ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Auch in der Folgeuntersuchung unterschieden sich die BMI-Werte der beiden Gruppen signifikant. In der Ramiprilgruppe lag der BMI im Mittel auf der 73. und in der Patientengruppe ohne Ramipril im Mittel auf der 49. Perzentile.

Die deskriptive Statistik der SDS-Werte von Körpergröße, Gewicht und BMI für das Gesamtkollektiv und die einzelnen Gruppen ist **Tabelle 4-1** bzw. **Tabelle 4-2** zu entnehmen.

Ergebnisse

Gesamtheit: Transplantierte Patienten (N = 26)										
Biometrische Daten (SDS-Werte)	männlich (N = 13)					weiblich (N = 13)				
	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum
SDS Körpergröße initial	-1,7	-1,4	1,1	-0,4	-3,8	-1,7	-1,7	1,1	0,5	-3,6
SDS Körpergröße end	-1,8	-1,9	1,1	0,4	-3,3	-1,8	-2,1	1,1	0,1	-3,6
SDS Gewicht initial	-1,0	-0,5	1,2	0,4	-3,7	0,1	-0,5	1,7	5,1	-1,9
SDS Gewicht end	-0,6	-0,4	1,4	1,7	-3,0	-0,2	-0,2	0,9	1,3	-1,6
SDS BMI initial	-0,1	0,2	1,4	2,3	-2,4	1,1	0,8	1,3	4,6	-1,0
SDS BMI end	0,3	0,6	1,6	2,9	-2,6	0,8	0,8	0,9	2,4	-0,7

Tabelle 4-1 Biometrische Daten (SDS) gesamtes Patientenkollektiv

Gruppen: Transplantierte Patienten										
Biometrische Daten (SDS-Werte)	mit Ramipril (N = 15 / m = 6; w = 9)					ohne Ramipril (N = 7 / m = 6; w = 1)				
	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum
SDS Körpergröße initial	-1,8	-1,7	1,1	0,5	-3,8	-1,4	-1,1	1,0	-0,4	-3,0
SDS Körpergröße end	-2,1	-2,1	1,0	-0,3	-3,6	-1,3	-1,1	1,2	0,4	-2,7
SDS Gewicht initial	-0,1	-0,5	1,5	5,1	-1,9	-1,1	-1,2	1,5	1,5	-3,7
SDS Gewicht end	-0,3	-0,2	1,0	1,7	-1,6	-0,7	-0,4	1,5	0,8	-3,0
SDS BMI initial	1,0	0,8	1,2	4,6	-1,0	-0,5	-0,5	1,5	2,5	-2,4
SDS BMI end	0,9	0,8	1,0	2,9	-0,7	-0,1	0,6	1,7	2,1	-2,6

Tabelle 4-2 Biometrischen Daten (SDS) der Patientengruppen

4.2 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABPM)

4.2.1 Mittlere Blutdruckwerte

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Die mittleren Blutdruckwerte für das gesamte Patientenkollektiv sind **Tabelle 4-3** zu entnehmen. Es konnte tendenziell eine Absenkung der Blutdruckwerte erzielt werden. Dies gilt für die systolischen und diastolischen Werte im Tages- und Nachtintervall ($M_{\text{Tag-syst/diast}}$ und $M_{\text{Nacht-syst/diast}}$) sowie über 24 Stunden ($M_{24\text{Std-syst/diast}}$). Allerdings waren diese Veränderungen nicht signifikant.

Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17):

In der Gruppe der Patienten, die antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden, konnten die mittleren Blutdruckwerte im Zeitraum von der ersten zur zweiten Langzeitblutdruckmessung gesenkt werden (siehe **Tabelle 4-4**). Signifikanz ($p < 0,05$) erreichten diese Veränderungen bei den systolischen und diastolischen Werten im Tagesintervall ($M_{\text{Tag-syst/diast}}$) und über 24 Stunden ($M_{24\text{Std-syst/diast}}$).

Auch für die mittleren Blutdruckwerte im Nachtintervall ($M_{\text{Nacht-syst/diast}}$) kam es zu einer Absenkung, die jedoch nicht signifikant war.

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

Die Ergebnisse der Auswertung der Blutdruckprotokolle der 24-Stunden-ABPM sind in **Tabelle 4-4** dargestellt. In dieser Patientengruppe konnte eine Absenkung des mittleren Blutdrucks nur im Nachtintervall ($M_{\text{Nacht-syst/diast}}$) beobachtet werden (n.s.). Sowohl bei den tagessystolischen und –diastolischen Werten ($M_{\text{Tag-syst/diast}}$) als auch bei den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten über 24 Stunden ($M_{24\text{Std-syst/diast}}$) kam es zu einem leichten Anstieg im Zeitraum von der ersten zur zweiten ABPM-Messung. Auch diese Veränderungen konnten keine statistische Signifikanz erreichen.

Ergebnisse

Gesamtes Patientenkollektiv		1. Messung					2. Messung					p-Werte
		Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	initial - end
Mittlere Blutdruckwerte	Tag syst	124,4	124,0	8,3	144,0	108,0	122,4	122,0	8,9	141,0	105,0	0,59
	Tag diast	77,5	75,5	6,9	94,0	68,0	75,6	74,0	6,7	89,0	62,0	0,47
	Nacht syst.	113,7	111,5	9,5	137,0	91,0	111,3	108,0	11,6	142,0	91,0	0,59
	Nacht diast.	69,5	69,0	8,4	97,0	55,0	65,9	65,0	11,9	101,0	50,0	0,34
	24 Std.syst	120,6	120,0	8,3	142,0	98,0	116,3	117,0	14,2	141,0	66,0	0,34
	24 Std.diast	74,1	73,5	5,5	91,0	59,0	73,2	72,0	7,9	89,0	58,0	0,79

Tabelle 4-3 Mittlerer Blutdruckwert gesamtes Patientenkollektiv

Gruppen		Patienten mit Ramipril (N = 17)					Patienten ohne Ramipril (N = 9)					p-Werte
1. Messung		Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	mit Ramipril - ohne Ramipril
Mittlere Blutdruckwerte	Tag syst	126,4	126,0	8,3	144,0	114,0	117,3	116,0	13,2	143,0	95,0	0,04
	Tag diast	78,1	77,0	6,9	94,0	68,0	74,2	73,0	8,6	94,0	64,0	0,24
	Nacht syst.	114,9	112,0	9,5	135,0	100,0	108,2	107,0	14,4	137,0	90,0	0,19
	Nacht diast.	70,3	70,0	8,4	97,0	61,0	65,2	65,0	8,5	84,0	55,0	0,18
	24 Std.syst	122,7	124,0	8,3	141,0	110,0	114,1	111,0	14,0	142,0	94,0	0,07
	24 Std.diast	74,9	74,0	5,5	88,0	67,0	70,9	70,0	9,4	91,0	59,0	0,20
2. Messung												
Mittlere Blutdruckwerte	Tag syst	120,8	121,0	9,2	141,0	105,0	124,3	125,0	8,1	139,0	110,0	0,36
	Tag diast	74,1	72,0	6,6	89,0	62,0	78,1	77,0	6,0	89,0	69,0	0,15
	Nacht syst.	112,4	109,0	11,3	142,0	101,0	108,8	105,0	13,0	129,0	91,0	0,49
	Nacht diast.	66,5	64,0	12,5	101,0	50,0	64,8	67,0	9,8	80,0	50,0	0,73
	24 Std.syst	117,8	116,0	9,8	141,0	103,0	113,3	119,0	19,2	132,0	66,0	0,45
	24 Std.diast	72,5	72,0	8,4	89,0	58,0	73,9	73,0	7,4	85,0	62,0	0,69

Tabelle 4-4 Mittlerer Blutdruck Patientengruppen

Ergebnisse

Gruppenvergleich:

Der $M_{\text{Tag syst}}$ lag in der Erstuntersuchung in der Gruppe der transplantierten Patienten unter Ramipril signifikant höher ($p < 0,05$) als in der Gruppe ohne Ramipril. Da der mittlere tagessystolische Blutdruck bei den Patienten, die antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden, im Verlauf von der ersten zur zweiten ABPM-Messung deutlich gesenkt werden konnte und in der Patientengruppe ohne Ramipril tendenziell anstieg, bestand zum Zeitpunkt der zweiten Messung bezüglich des $M_{\text{Tag syst}}$ zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr. Auch die weiteren Blutdruckwerte der 24-Stunden-Blutdruckmessung ($M_{\text{Tag-dia}}$, $M_{\text{Nacht-syst/dia}}$, $M_{24\text{Std-syst/dia}}$) lagen in der Ramiprilgruppe zum Zeitpunkt der ersten ABPM-Messung über denen der Patienten, die kein Ramipril erhalten haben. Bei der zweiten ABPM-Messung waren diese Unterschiede zwischen den beiden Gruppen weniger deutlich ausgeprägt (siehe **Abbildung 4-1**).

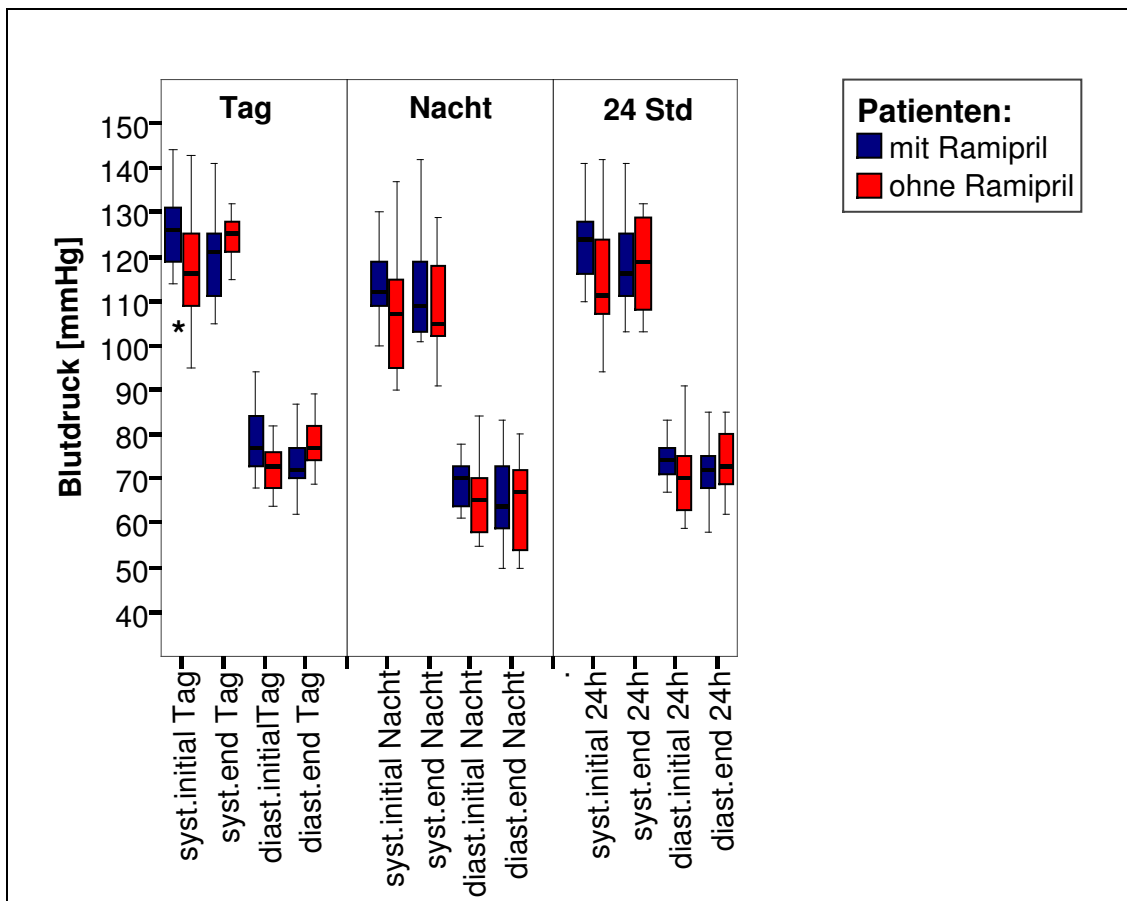


Abbildung 4-1 Gruppenvergleich mittlere Blutdruckwerte ABPM ($M_{\text{syst/dia}}$ Tag/Nacht/24h). Das Symbol * kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Ramipril.

4.2.2 Standard Deviation Score

4.2.2.1 SDS-Werte der 24-Stunden-Blutdruckmessung

Die SDS-Werte (nach Körpergröße und Alter) beider ABPM-Messungen für das gesamte Patientenkollektiv und die Patientengruppen (Patienten mit und ohne Ramipril) sind in **Tabelle 4-7** und **Tabelle 4-8** zusammengefasst. Der Tabelle sind Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Maximum und Minimum der nach dem Alter und der Körpergröße der Patienten standardisierten Blutdruckwerte zu entnehmen. In **Tabelle 4-5** und **Tabelle 4-6** sind die p-Werte für den Vergleich der SDS-Werte von der ersten zur zweiten Messung für die beiden Patientengruppen dargestellt. Die Kennzeichnung * zeigt signifikante Unterschiede an.

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Im Vergleich von der ersten zur zweiten Messung konnte eine Verbesserung der SDS-Werte für das gesamte Patientenkollektiv erreicht werden. Signifikant sanken die mittleren tagessystolischen SDS-Werte für Alter und Körpergröße. Für die anderen Werte konnte keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden.

Die SDS-Werte für das gesamte Patientenkollektiv sowie die p-Werte für den Vergleich von der ersten zur zweiten Messung sind **Tabelle 4-7** zu entnehmen.

Patienten unter Ramipril (n=17):

Im Verlauf von der ersten zur zweiten ABPM-Messung konnte der Blutdruck in der Patientengruppe mit Ramipril gesenkt werden (siehe **Tabelle 4-8**). Alle SDS-Werte der zweiten Messung lagen unter denen der ersten Langzeitblutdruckmessung.

Eine signifikante ($p < 0,05$) Absenkung konnte in der Standardisierung nach Alter für die systolischen und diastolischen SDS-Werte am Tag und über 24 Stunden nachgewiesen werden (**Tabelle 4-5**).

Gleiches galt für die SDS-Werte in der Standardisierung nach der Körpergröße der Patienten.

Ergebnisse

Patienten mit Ramipril (N =17)						
SDS nach AGE						
	syst. Tag	diast. Tag	syst. Nacht	diast. Nacht	syst. 24 Std.	diast. 24 Std.
p-Werte	*0,03	*0,012	0,55	0,299	*0,011	*0,015
SDS nach Height						
	syst. Tag	diast. Tag	syst. Nacht	diast. Nacht	syst. 24 Std.	diast. 24 Std.
p-Werte	*0,002	*0,035	0,363	0,225	*0,011	*0,020

Tabelle 4-5 Ramiprilgruppe: p-Wert-Vergleich initial – end. Das Symbol * kennzeichnet einen signifikanten Unterschied

Patienten ohne Ramipril (n=9):

In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen, die antihypertensiv nicht mit Ramipril behandelt wurden, kam es nicht zu einer statistisch signifikanten Absenkung des Blutdruckes.

Im Tagesintervall und über 24 Stunden kam es für die Standardisierung nach Alter und Größe tendenziell zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes (siehe **Tabelle 4-8**). Lediglich die systolischen Werte lagen zum Zeitpunkt der zweiten Messung geringfügig niedriger als zum Zeitpunkt der ersten Messung. Ein signifikanter Unterschied zwischen den SDS-Werten beider ABPM-Messungen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (**Tabelle 4-6**).

Patienten ohne Ramipril (N = 9)						
SDS nach AGE						
	syst. Tag	diast. Tag	syst. Nacht	diast. Nacht	syst. 24 Std.	diast. 24 Std.
p-Werte	0,572	0,614	0,887	0,649	0,743	0,737
SDS nach Height						
	syst. Tag	diast. Tag	syst. Nacht	diast. Nacht	syst. 24 Std.	diast. 24 Std.
p-Werte	0,466	0,300	0,980	0,799	0,584	0,087

Tabelle 4-6 Patienten ohne Ramipril: p-Wert-Vergleich initial - end

Ergebnisse

Gesamtes Patientenkollektiv		1. Messung					2. Messung					p-Werte
		Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	initial - end
SDS-Werte Age	Tag syst	0,84	1,05	1,31	3,55	-2,82	0,30	0,08	1,14	3,21	-1,19	*0,049
	Tag diast	0,98	0,78	1,47	4,25	-1,45	0,60	0,40	1,32	3,95	-1,88	0,235
	Nacht syst.	1,30	1,39	1,24	4,43	-0,93	1,08	0,83	1,65	6,53	-0,99	0,564
	Nacht diast.	1,97	1,86	1,17	4,98	-0,69	1,50	1,48	1,73	5,47	-1,07	0,265
	24 Std.syst	0,97	1,21	1,20	3,57	-1,41	0,45	0,14	1,20	4,11	-0,93	0,084
	24 Std.diast	1,26	1,05	1,38	4,11	-1,38	0,84	0,73	1,45	3,83	-1,82	0,229
SDS-Werte Height	Tag syst	1,22	1,31	1,43	4,12	-2,47	0,68	0,46	1,07	3,95	-1,02	*0,039
	Tag diast	0,88	0,85	2,32	7,08	-6,55	0,68	0,50	1,17	3,12	-1,44	0,663
	Nacht syst.	1,46	1,62	1,19	4,00	-0,92	1,24	1,07	1,31	4,83	-0,64	0,503
	Nacht diast.	1,84	1,91	2,02	5,86	-5,59	1,54	1,53	1,67	5,99	-0,98	0,589
	24 Std.syst	1,36	1,70	1,46	4,48	-1,78	0,90	0,51	1,17	4,66	-0,85	0,160
	24 Std.diast	0,93	1,15	2,08	5,11	-6,25	0,95	0,81	1,45	4,61	-1,46	0,981

Tabelle 4-7 SDS-Werte (Age und Height) gesamtes Patientenkollektiv. Das Symbol * kennzeichnet einen signifikanten Unterschied.

Ergebnisse

Gruppen:		Patienten mit Ramipril (N = 17)					Patienten ohne Ramipril (N = 9)					p-Werte
1. Messung		Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	mit Ramipril - ohne Ramipril
SDS (AGE)	syst. Tag	1,09	1,10	1,16	3,55	-0,78	0,37	0,47	1,52	1,94	-2,82	0,189
	diast. Tag	1,14	0,81	1,43	4,25	-0,71	0,69	0,62	1,59	3,32	-1,45	0,471
	syst. Nacht	1,49	1,34	1,22	4,43	-0,67	0,93	1,43	1,28	2,83	-0,93	0,280
	diast. Nacht	2,11	1,86	0,98	4,98	1,00	1,70	1,85	1,49	4,72	-0,69	0,400
	syst. 24 Std.	1,22	1,49	1,13	3,57	-0,94	0,49	0,82	1,24	2,05	-1,41	0,143
	diast. 24 Std.	1,44	1,06	1,10	3,86	0,07	0,92	0,93	1,82	4,11	-1,38	0,364
SDS (Height)	syst. Tag	1,67	1,58	1,10	4,12	0,12	0,36	0,64	1,64	2,09	-2,47	*0,023
	diast. Tag	1,39	0,96	1,85	7,08	-0,70	-0,07	0,16	2,90	3,62	-6,55	0,129
	syst. Nacht	1,74	1,64	0,97	4,00	-0,16	0,93	1,58	1,44	2,98	-0,92	0,102
	diast. Nacht	2,30	2,28	1,24	5,86	0,95	0,97	1,59	2,89	4,61	-5,59	0,110
	syst. 24 Std.	1,81	2,01	1,09	4,48	-0,34	0,51	0,99	1,73	2,82	-1,78	*0,027
	diast. 24 Std.	1,66	1,28	1,40	5,11	0,14	-0,43	0,03	2,53	2,26	-6,25	*0,012
2. Messung												
SDS (AGE)	syst. Tag	0,09	-0,13	1,16	3,21	-1,19	0,68	0,30	1,06	2,87	-0,25	0,215
	diast. Tag	0,36	0,17	1,25	3,11	-1,88	1,06	0,80	1,40	3,95	-0,59	0,204
	syst. Nacht	1,21	0,93	1,66	6,53	-0,90	0,83	0,69	1,71	4,21	-0,99	0,590
	diast. Nacht	1,60	1,47	1,80	5,47	-1,07	1,32	1,62	1,66	3,53	-1,06	0,701
	syst. 24 Std.	0,33	-0,12	1,25	4,11	-0,93	0,68	0,64	1,12	2,66	-0,50	0,484
	diast. 24 Std.	0,64	0,62	1,49	3,83	-1,82	1,20	1,02	1,40	3,21	-0,80	0,363
SDS (Height)	syst. Tag	0,64	0,42	1,20	3,95	-1,02	0,77	0,49	0,83	2,03	-0,11	0,778
	diast. Tag	0,52	0,35	1,17	2,88	-1,44	1,00	0,77	1,17	3,12	-0,52	0,324
	syst. Nacht	1,42	1,07	1,19	4,83	-0,14	0,91	1,06	1,52	3,93	-0,64	0,361
	diast. Nacht	1,66	1,42	1,78	5,99	-0,72	1,31	2,14	1,51	2,74	-0,98	0,615
	syst. 24 Std.	0,91	0,49	1,26	4,66	-0,85	0,88	0,98	1,03	2,93	-0,33	0,949
	diast. 24 Std.	0,80	0,76	1,56	4,61	-1,46	1,22	1,05	1,26	3,07	-0,67	0,498

Tabelle 4-8 SDS-Werte (Age und Height) Patientengruppen. Das Symbol * kennzeichnet einen signifikanten Unterschied.

Ergebnisse

Gruppenvergleich:

In der ersten Messung lagen alle SDS-Werte (Age und Height) der Patienten mit Ramipril tendenzmäßig über den SDS-Werten der Patientengruppe ohne Ramipril (siehe **Tabelle 4-8** bzw. **Abbildung 4-2** und **Abbildung 4-3**).

Signifikant war dieser Unterschied für die **Standardisierung nach Körpergröße:**

In der Gruppe der transplantierten Patienten mit Ramipril lag der mittlere systolische SDS-Wert im Tagesintervall bei 1,67. Für die Patientengruppe ohne Ramipril betrug dieser SDS-Wert 0,36 und lag damit signifikant niedriger ($p= 0,023$). Auch die systolischen und diastolischen SDS-Werte über 24 Stunden der Patienten unter Ramipril lagen mit 1,81 bzw. 1,66 signifikant höher (syst: $p=0,027$, diast: $p = 0,012$) als bei den Patienten ohne Ramipril. In dieser Gruppe wurde für die SDS-Werte über 24 Stunden 0,51 systolisch bzw. $-0,43$ diastolisch errechnet.

Zum Zeitpunkt der zweiten ABPM-Messung lagen die SDS-Werte (standardisiert nach Körpergröße) im Tagesintervall und über 24 Stunden in der Gruppe der Patienten mit Ramipril tendenziell unter den SDS-Werten der Patientengruppe ohne Ramipril. Nur in der Nacht waren die systolischen und diastolischen SDS-Werte in der Ramiprilgruppe, wie schon in der ersten Messung, höher als bei den Patienten ohne Ramipril. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht.

Ähnlich fiel der Gruppenvergleich für die **Standardisierung nach dem Alter** der Patienten aus. Ein signifikanter Unterschied konnte hier jedoch nicht festgestellt werden. Die mittleren systolischen und diastolischen SDS-Werte am Tag lagen in der Ramiprilgruppe bei 1,09 bzw. 1,14 und in der Gruppe ohne Ramipril bei 0,37 und 0,69. Im Nachtintervall lagen die SDS-Werte mit 1,49 systolisch und 2,11 diastolisch in der Ramiprilgruppe über denen der Patientengruppe ohne Ramipril (0,93 bzw. 1,70). Über 24 Stunden wurde für die Ramiprilgruppe ein systolischer SDS-Wert berechnet, der über dem der Vergleichsgruppe lag. Der diastolische SDS-Wert lag darunter.

Ergebnisse

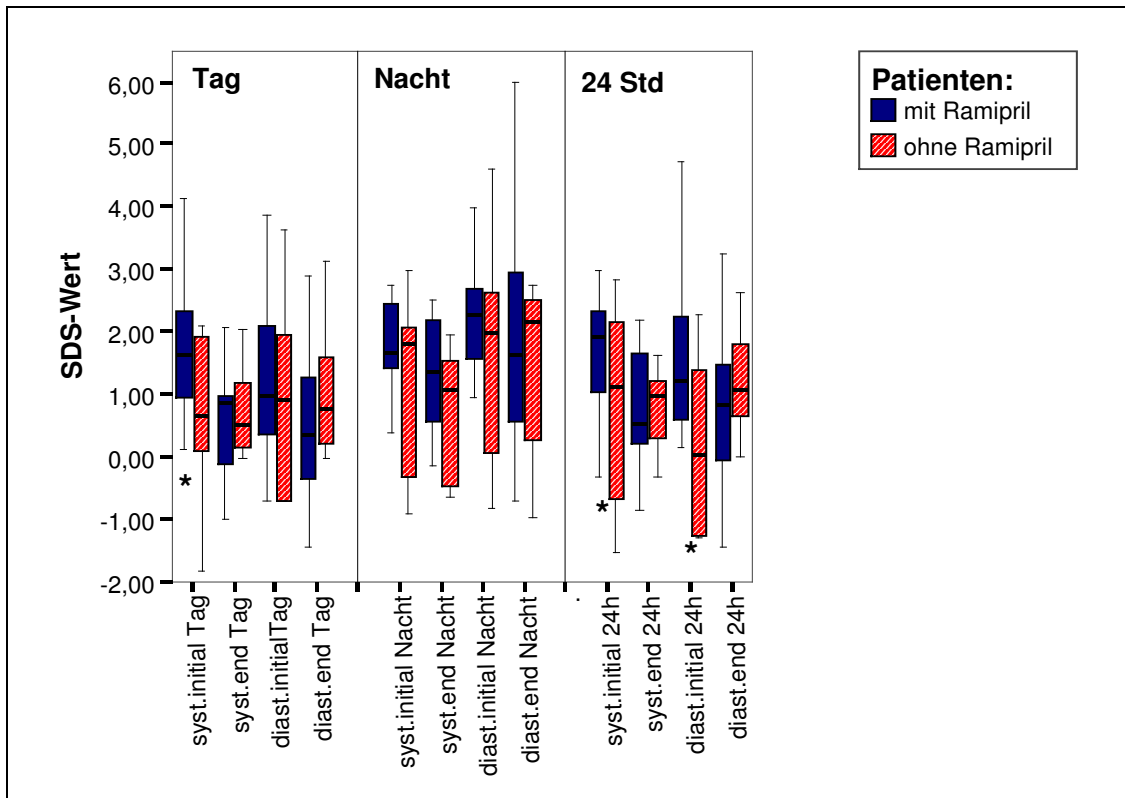


Abbildung 4-2 Gruppenvergleich der SDS-Werte standardisiert nach Alter. Das Symbol * kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Ramipril.

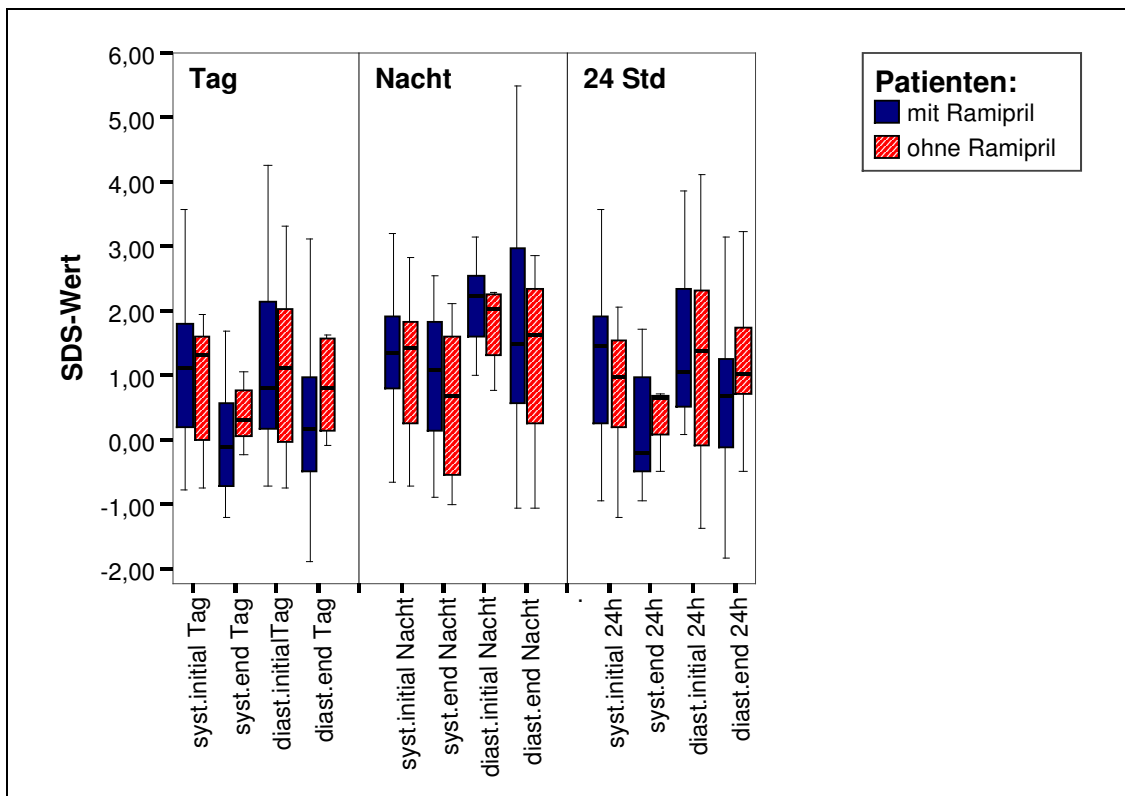


Abbildung 4-3 Gruppenvergleich der SDS-Werte standardisiert nach Körpergröße

Ergebnisse

4.2.2.2 Vergleich der Standardisierung nach Alter und Körpergröße

Bei den Standardisierungen nach Alter und Körpergröße waren alle systolischen SDS-Werte nach Körpergröße höher als die nach Alter. Ein signifikanter Unterschied bestand bei den systolischen SDS-Werten in beiden ABPM-Messungen im Tagesintervall und über 24 Stunden.

Die diastolischen SDS-Werte in der Standardisierung nach Alter zum Zeitpunkt der ersten Messung waren tendenzmäßig höher als die nach Körpergröße (n.s.). In der zweiten Messung war das Verhältnis umgekehrt. Signifikant höher waren zu diesem Messzeitpunkt die diastolischen SDS-Werte über 24 Stunden.

Graphisch sind die SDS-Werte in den Standardisierungen nach Alter und Körpergröße zu beiden Messzeitpunkten in **Abbildung 4-4** dargestellt.

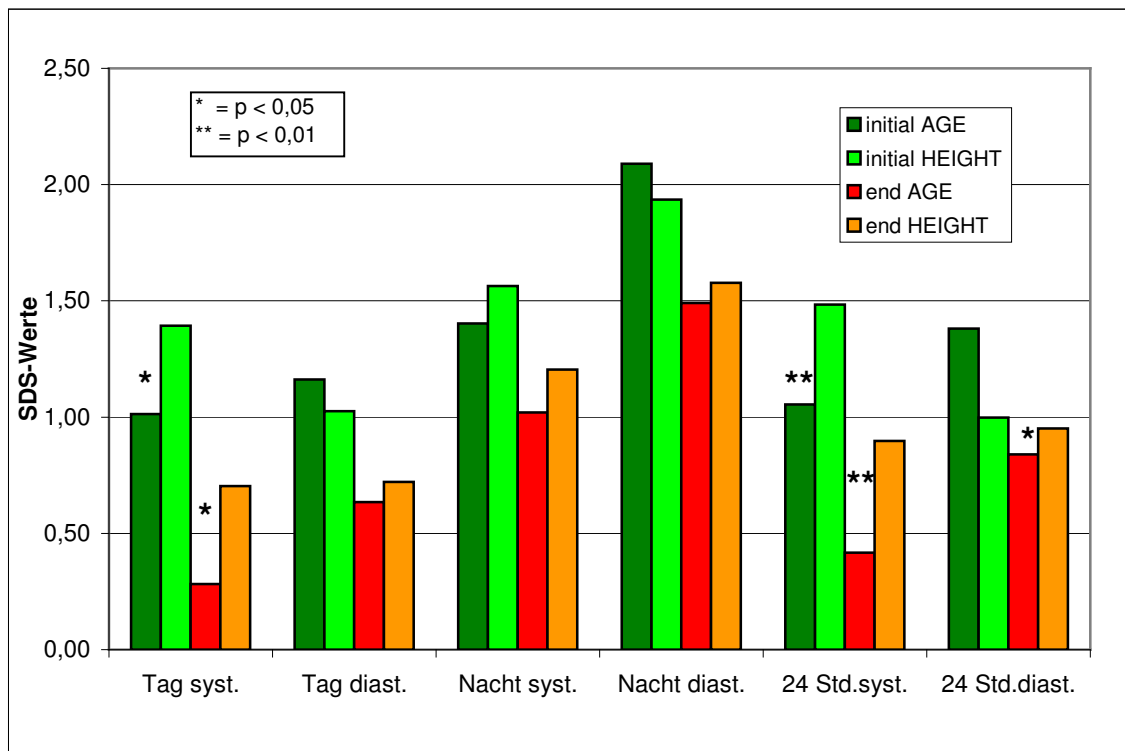


Abbildung 4-4 Vergleich der Standardisierung nach Alter (Age) und Körpergröße (Height). Die Symbole */** kennzeichnen einen signifikanten Unterschied zwischen der Standardisierung nach Age und Height.

Ergebnisse

4.2.3 Nächtliches Dipping

Da für Kinder die Definition des Dippings bisher nicht validiert ist [26], wird in der vorliegenden Arbeit die für Erwachsene gültige Definition verwendet. Es wird zwischen Dippern, Patienten mit einer nächtlichen Absenkung des Blutdrucks von 10% und mehr gegenüber den Tagwerten, und Non-Dippern (Absenkung der nächtlichen Blutdruckwerte um weniger als 10%) unterschieden [27][78][113].

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Das mittlere systolische Dipping lag zu beiden Messzeitpunkten unter zehn Prozent (initial: $9,8 \pm 5,3\%$, end: $8,9 \pm 7,5\%$) und damit im pathologischen Bereich.

Das mittlere diastolische Dipping lag zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Messung bei $11,1 \pm 8,8\%$ bzw. $12,92 \pm 11,2\%$.

Die Analyse zur Ermittlung der „Non-Dipper“ ergab, dass in der Erstuntersuchung systolisch 13 (50%) und diastolisch acht von insgesamt 26 Patienten (30,8%) „Non-Dipper“ waren.

In der Folgeuntersuchung blieb die Anzahl der „Non-Dipper“ systolisch bei 13 Patienten (50%). Diastolisch stieg der Anteil auf zehn Patienten (34,6%).

Eine Änderungen im Dippingstatus zwischen den beiden Messungen gab es systolisch bei 14 Patienten (sieben wurden von Non-Dippern zu Dippern, sieben umgekehrt) und diastolisch bei 16 Patienten (sieben Patienten wurden von Non-Dippern zu Dippern und neun umgekehrt).

Für den systolischen nächtlichen Blutdruckabfall kam es von der ersten zur zweiten Messung tendenziell zu einer Verschlechterung, für das diastolische Dipping zu einer geringfügigen Verbesserung. Eine signifikante Veränderung war nicht nachweisbar.

Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17):

Zum Zeitpunkt der ersten ABPM-Messung wurde ein mittleres systolisches Dipping von $9,8 \pm 4,5\%$ und ein mittleres diastolisches Dipping von $10,1 \pm 10,2\%$ gemessen. Der Anteil der Non-Dipper lag hinsichtlich des systolischen Blutdrucks bei acht von 17 Patienten (47,1%), bzw. bei fünf Patienten (29,4%) bezogen auf den diastolischen Blutdruck.

Ergebnisse

In der zweiten Messung lag das Dipping systolisch niedriger bei $6,9 \pm 7,1\%$ und das diastolische Dipping geringfügig höher bei $10,6 \pm 11,3\%$ (n.s.). Bezogen auf den systolischen Blutdruck waren unter den 17 Patienten zehn (58,8%) Non-Dipper und nur sieben Dipper (41,2%). Diastolisch fanden sich zum Zeitpunkt der zweiten Messung sieben Non-Dipper (41,2%).

Fünf der sieben Patienten, bei denen sich der systolische und diastolische Dippingstatus zwischen den beiden Messungen von Non-Dipper zu Dipper änderte, stammte aus der Gruppe der Patienten, die mit Ramipril behandelt wurden. Von Dippern zu Non-Dippern wurden systolisch sechs Patienten dieser Gruppe, diastolisch vier.

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

In diesem Patientenkollektiv betrug das mittlere systolische Dipping initial $9,8 \pm 6,7\%$ und diastolisch $12,9 \pm 5,4\%$. In der Folgemessung kam es zu einer Verbesserung des Dippings sowohl systolisch ($12,7 \pm 7,1\%$) als auch diastolisch ($17,3 \pm 10,2\%$). Ein signifikanter Unterschied bestand nicht.

Gruppenvergleich:

Das Dipping beider Untersuchungsgruppen ist für den ersten und zweiten Messzeitpunkt in **Abbildung 4-5** dargestellt.

Das mittlere systolische und diastolische Dipping in der Gruppe der Patienten ohne Ramipril ist höher als in der Gruppe mit Ramipril, ohne aber statistische Signifikanz zu erreichen.

Ergebnisse

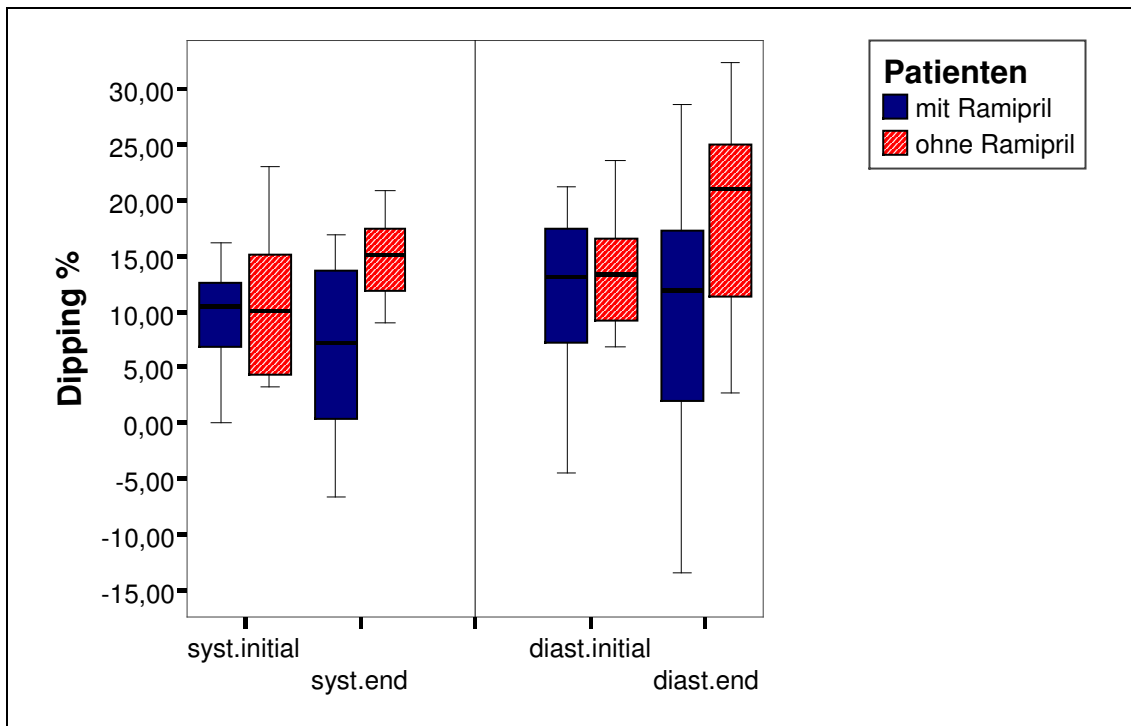


Abbildung 4-5 Gruppenvergleich des systolischen und diastolischen Dippings

4.2.4 Blood Pressure Load (BP load)

Der Blood pressure load, der Anteil der Blutdruckwerte, die über der 95. Perzentile liegen, wurde mittels der ABPM bestimmt und ausgewertet (Tag- und Nachtintervall, systolische und diastolische Werte).

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Zum Zeitpunkt der ersten Messung hatten 50% (n=13) der Kinder einen erhöhten systolischen und nur 38% (n=10) einen erhöhten diastolischen BP load.

Im gesamten Patientenkollektiv konnten die Werte im Zeitraum von der ersten zur zweiten ABPM-Messung sowohl systolisch, als auch diastolisch tendenziell gesenkt werden (n.s.). Initial lagen der systolische Blood pressure load im Mittel bei $34,3 \pm 25,9\%$, in der Folgemessung betrug er noch $29,2 \pm 28,5\%$. Der diastolische BP load betrug initial $25,8 \pm 27\%$. In der zweiten Messung sank dieser Wert auf $22,5 \pm 27,6\%$ (n.s.).

Ergebnisse

Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17):

Sowohl im Tages- als auch im Nachtintervall konnte der Anteil der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte über der 95. Perzentile von der Erst- zur Folgemessung gesenkt werden. Zum Zeitpunkt der zweiten ABPM-Messung hatten weniger Patienten einen erhöhten Blood pressure load, als in der ersten Messung. Diese Veränderung war nicht signifikant.

Blood pressure load (%)		Patienten mit Ramipril (N = 17)				
		Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum
initial	syst. Tag	36,74	30,60	26,18	95,70	0,00
	diast. Tag	26,92	16,70	26,24	93,30	0,00
	syst. Nacht	28,62	27,30	28,92	90,90	0,00
	diast. Nacht	25,76	16,70	28,31	88,90	0,00
end	syst. Tag	25,07	20,50	24,94	96,90	0,00
	diast. Tag	19,97	12,20	25,78	84,40	0,00
	syst. Nacht	20,11	4,30	31,55	100,00	0,00
	diast. Nacht	26,50	0,00	39,72	100,00	0,00

Tabelle 4-9 Blood pressure load Ramiprilgruppe

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

In der Patientengruppe, die kein Ramipril erhalten hat, stieg der durchschnittliche Blood pressure load von der ersten zur zweiten Messung hin an (n.s.). Drei von neun Patienten lagen initial über der 30%-Marke, vier zum Zeitpunkt der zweiten Messung.

Blood pressure load (%)		Patienten ohne Ramipril (N = 9)				
		Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum
initial	syst. Tag	29,97	27,30	26,43	76,90	0,00
	diast. Tag	23,53	7,70	29,75	78,80	0,00
	syst. Nacht	27,07	25,00	27,87	61,50	0,00
	diast. Nacht	30,90	27,30	24,54	70,80	0,00
end	syst. Tag	36,98	21,10	34,43	100,00	7,10
	diast. Tag	27,20	15,60	31,93	100,00	0,00
	syst. Nacht	36,52	30,80	33,27	100,00	0,00
	diast. Nacht	47,87	61,50	37,98	96,00	0,00

Tabelle 4-10 Blood pressure load Patienten ohne Ramipril

Ergebnisse

Gruppenvergleich:

In der Ramiprilgruppe war zum Zeitpunkt der ersten Messung der höhere Anteil an systolischen und diastolischen Blutdruckwerten über der 95. Perzentile feststellbar. Zum Zeitpunkt der zweiten Messung hatte sich das Verhältnis umgekehrt. Im Zeitraum zwischen der ersten und zweiten ABPM-Messung konnte der durchschnittliche Blood pressure load bei den Patienten, die mit Ramipril behandelt wurden, unter die 30%-Marke gesenkt werden. Auch wenn diese Absenkung nicht signifikant war, so zeigt sich doch auch im Hinblick auf den einzelnen Patienten eine Verbesserung: Statt initial elf Patienten (64,7%) hatten in der letzten Messung, bezogen auf die systolischen Tagwerte, nur noch fünf (29,4%) von 17 Kindern und Jugendlichen einen erhöhten Blood pressure load.

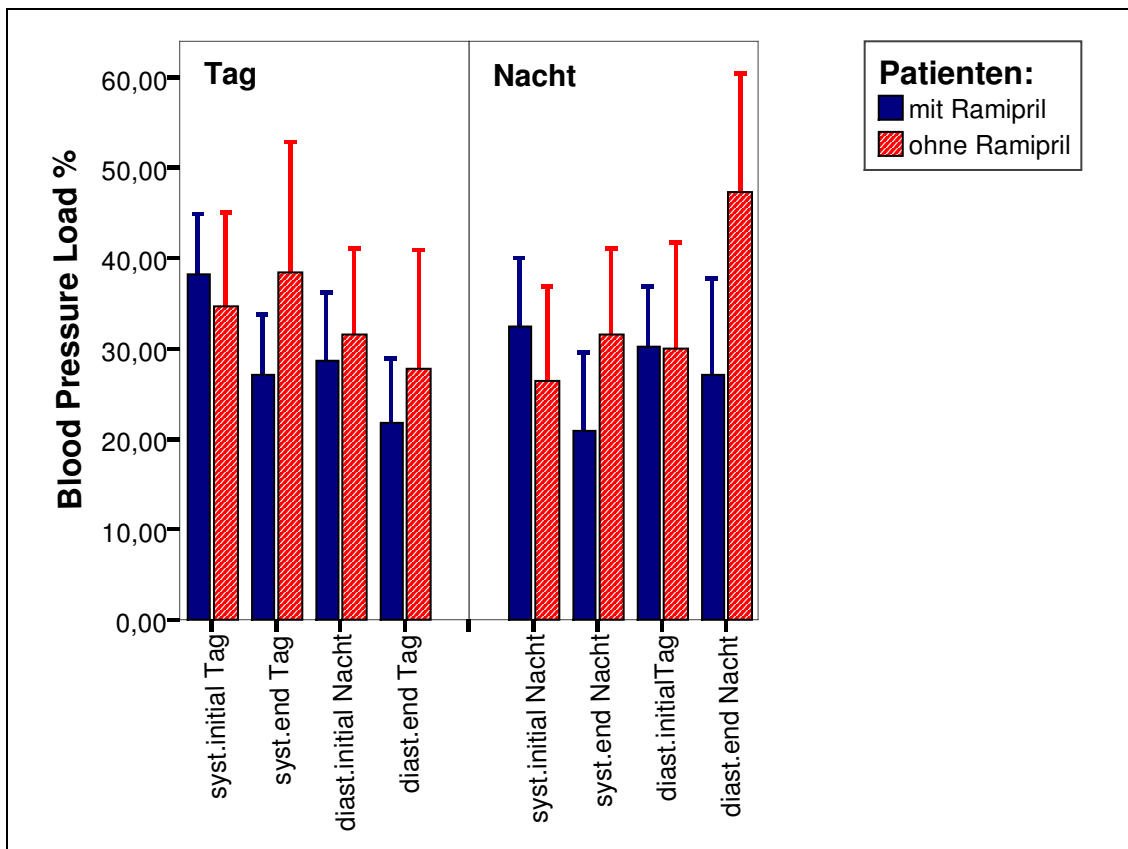


Abbildung 4-6 Gruppenvergleich des Blood pressure loads

Ergebnisse

4.2.5 Herzfrequenz

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Die mittlere Herzfrequenz des gesamten Patientenkollektives lag im Tagesintervall in der ersten Untersuchung bei $85,4 \pm 14,9$ Schläge/Min und in der Folgeuntersuchung bei $82,7 \pm 10,4$ Schläge/Min.

In der Nacht betrug die mittlere Frequenz $75,2 \pm 16,2$ Schläge/Min zum Zeitpunkt der ersten Messung. In der zweiten Messung lag sie mit $70,9 \pm 9,4$ Schläge/Min niedriger (n.s.).

Über 24 Stunden wurde eine mittlere Herzfrequenz von $81,2 \pm 14,1$ Schläge/Min initial und $78,1 \pm 8,9$ Schläge/Min in der zweiten Untersuchung gemessen.

Transplantierte Patienten mit und ohne Ramipril: Gruppenvergleich

Für die Herzfrequenz sind Mittelwert und Standardabweichung beider Gruppen im Tages- und Nachtintervall sowie über 24 Stunden in **Abbildung 4-7** dargestellt.

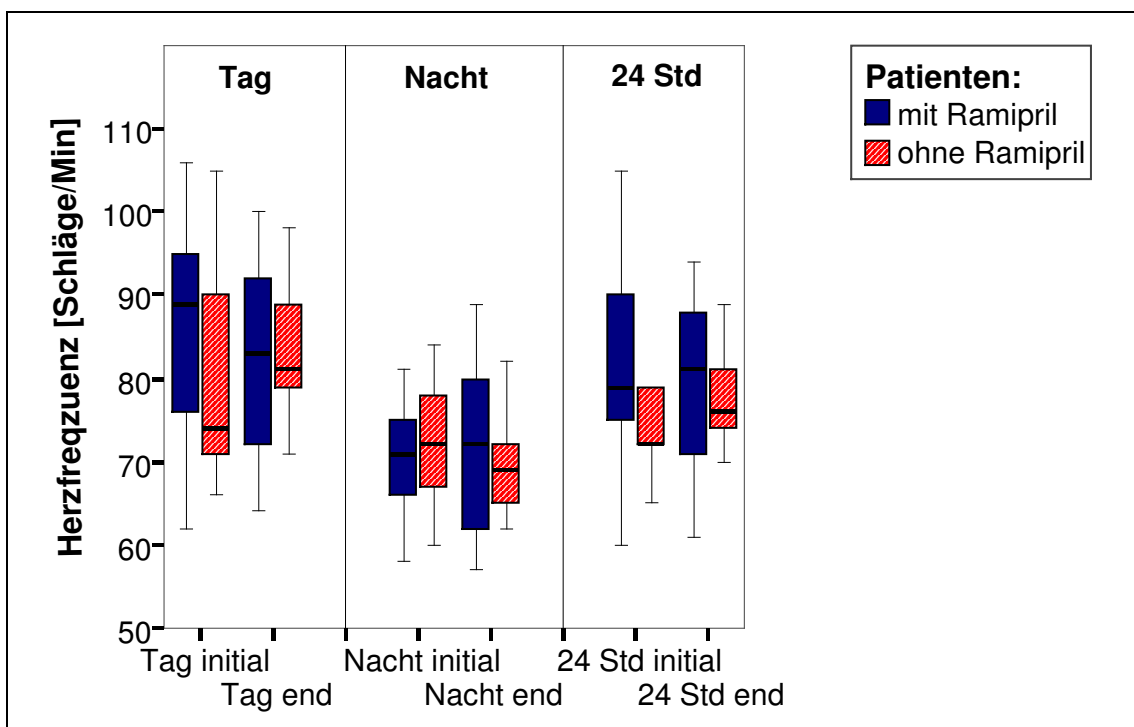


Abbildung 4-7 Gruppenvergleich der mittleren Herzfrequenz

Ergebnisse

In der Gruppe der mit Ramipril behandelten Patienten lag die Herzfrequenz zum Zeitpunkt der zweiten Messung in allen Zeitintervallen niedriger als bei der ersten Messung (n.s.).

In der Vergleichsgruppe kam es am Tag und über 24 Stunden zu einem Anstieg der Herzfrequenz von der ersten zur zweiten Messung, in der Nacht zu einem Abfall (n.s.).

4.3 Gelegenheitsblutdruckmessung

4.3.1 Durchschnittsblutdruck zu Hause

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Der mittlere zu Hause gemessene Blutdruck konnte systolisch von initial $121,7 \pm 12,3$ mmHg auf $115,5 \pm 18,9$ mmHg in der zweiten Messung gesenkt werden (n.s.). Der diastolische Blutdruck lag mit $70,4 \pm 9,3$ mmHg zum Zeitpunkt der zweiten Messung signifikant ($p < 0,01$) niedriger als initial ($83,5 \pm 23,4$ mmHg).

Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17):

In dieser Gruppe wurde zunächst ein systolischer Blutdruck von $123,5 \pm 9,2$ mmHg gemessen. In der Folgemessung lag dieser $122,3 \pm 12,9$ geringfügig niedriger (n.s.).

Der diastolische, zu Hause gemessene Blutdruck konnte signifikant ($p < 0,05$) gesenkt werden (Erstuntersuchung: $88,3 \pm 14,6$ mmHg, Folgeuntersuchung: $71,9 \pm 9,3$ mmHg).

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

Der zu Hause gemessene Blutdruck sank in diesem Patientenkollektiv von $118,3 \pm 16,8$ mmHg systolisch bzw. $81,3 \pm 35,2$ mmHg diastolisch in der ersten Messung auf $101,7 \pm 21,2$ mmHg und $67,3 \pm 9$ mmHg in der Folgemessung (n.s.).

Gruppenvergleich:

Der mittlere, zu Hause gemessene Blutdruck der Ramiprilgruppe lag, ohne statistische Signifikanz zu erreichen, systolisch und diastolisch zu beiden Messzeitpunkten über dem der Vergleichsgruppe. Nur in der Gruppe der Patienten, die antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden, konnte der diastolische Blutdruck signifikant gesenkt werden.

Ergebnisse

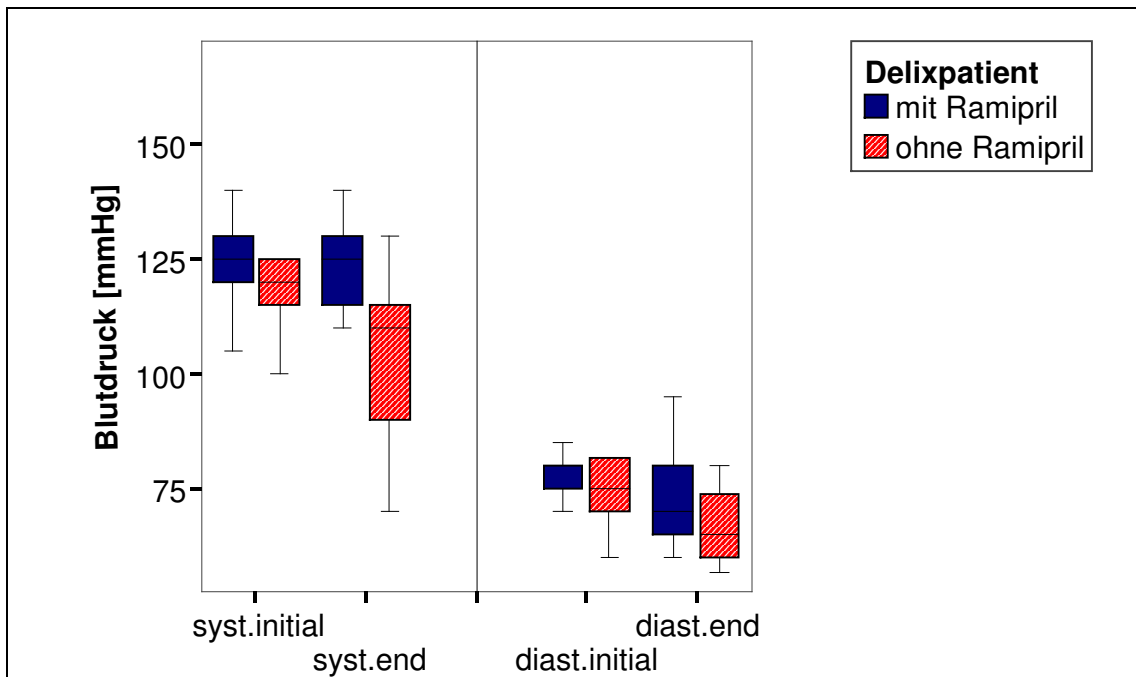


Abbildung 4-8 Gruppenvergleich mittlere Blutdruckwerte häusliche Blutdruckmessung

4.3.2 Durchschnittsblutdruck in der Ambulanz

4.3.2.1 Mittlere Blutdruckwerte

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Der in der nephrologischen Ambulanz der Kinderklinik gemessene mittlere systolische Blutdruck betrug für das gesamte Patientenkollektiv $124,6 \pm 12,9$ mmHg in der Erst- und $127,5 \pm 11,1$ mmHg in der Folgeuntersuchung. Der mittlere diastolische Blutdruck lag initial bei $75,5 \pm 13,2$ mmHg und in der zweiten Untersuchung etwas niedriger bei $73,9 \pm 13,6$ mmHg (n.s.).

Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17):

Für diese Gruppe konnte nur der diastolische Blutdruck gesenkt werden (initial $78,7 \pm 10,3$ mmHg, zweite Messung $72,6 \pm 13,7$ mmHg). Der systolische Blutdruck stieg von der ersten Messung mit $124,2 \pm 11,4$ mmHg bis hin zur zweiten Messung mit 128 ± 13 mmHg an. Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen den beiden Messungen nicht.

Ergebnisse

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

In dieser Gruppe kam es zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes von der Erst- zur Folgemessung. Mit $122,2 \pm 17,5$ mmHg systolisch und $69,3 \pm 16,3$ mmHg diastolisch zum Zeitpunkt der ersten Messung lagen die Blutdruckwerte niedriger als in der Folgemessung ($129 \pm 13,2$ mmHg systolisch, $79,6 \pm 14$ mmHg diastolisch).

Gruppenvergleich:

Die Patienten der Ramiprilgruppe hatten in der ersten Messung einen höheren systolischen und diastolischen Blutdruck als die Patienten, die nicht mit Ramipril behandelt wurden. In der Folgemessung lag der Blutdruck in der Gruppe der Patienten mit Ramipril systolisch und diastolisch unter dem der Patienten ohne Ramipril (siehe **Abbildung 4-9**).

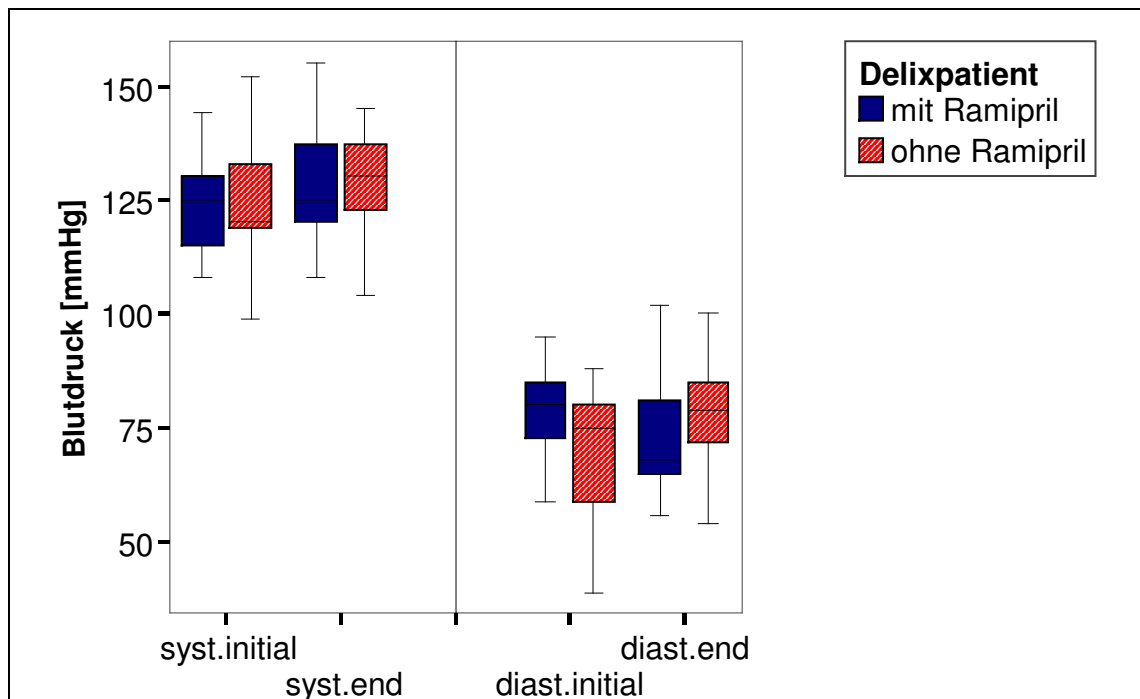


Abbildung 4-9 Gruppenvergleich mittlere Blutdruckwerte Ambulanzmessung

Ergebnisse

4.3.2.2 Standard Deviation Score

Die SDS-Werte der ambulanten Blutdruckmessung (Ambulanzwerte) nach Körpergröße standardisiert (de Man 1991) für das gesamte Patientenkollektiv und die Gruppe der Patienten mit und ohne Ramipril sind in **Tabelle 4-11** und **Tabelle 4-12** sowie **Abbildung 4-10** zusammengefasst.

Den Tabellen sind Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Maximum und Minimum der standardisierten Blutdruckwerte zu entnehmen. Des Weiteren sind die p-Werte für den Vergleich zwischen der ersten und letzten Messung und der beiden Gruppen (transplantierte Patienten mit und ohne Ramipril) aufgeführt.

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Entsprechend der mittleren Blutdruckwerte konnte für die systolischen SDS-Werte der Ambulanzmessung ein Anstieg und für die diastolischen Werte ein leichtes Absinken verzeichnet werden. Für das gesamte Patientenkollektiv lag der mittlere systolische SDS-Wert in der Erstmessung bei 1,49 ($\pm 1,02$) und in der Folgemessung etwas höher bei 1,61 ($\pm 1,08$). Der diastolische SDS-Wert sank von initial 1,82 ($\pm 1,15$) auf 1,53 ($\pm 1,5$) in der zweiten Messung (n.s.).

Patienten unter Ramipril (n=17):

In dieser Gruppe kam es zu einem tendenziellen Anstieg der systolischen SDS-Werte. Die diastolischen Werte konnten leicht gesenkt werden. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht.

Patienten ohne Ramipril (n=9):

Wie in der Ramiprilgruppe konnten nur die diastolischen Werte leicht gesenkt werden.

Gruppenvergleich: Transplantierte Patienten mit und ohne Ramipril:

In der ersten und zweiten Messung lagen alle SDS-Werte der Patienten mit Ramipril tendenzmäßig über den SDS-Werten der Patientengruppe ohne Ramipril (n.s.).

Eine Absenkung von der ersten zur zweiten Messung konnte in beiden Gruppen für die diastolischen Werte erreicht werden. Die systolischen SDS-Werte stiegen von der Erst- zur Folgeuntersuchung tendenzmäßig an (n.s.).

Ergebnisse

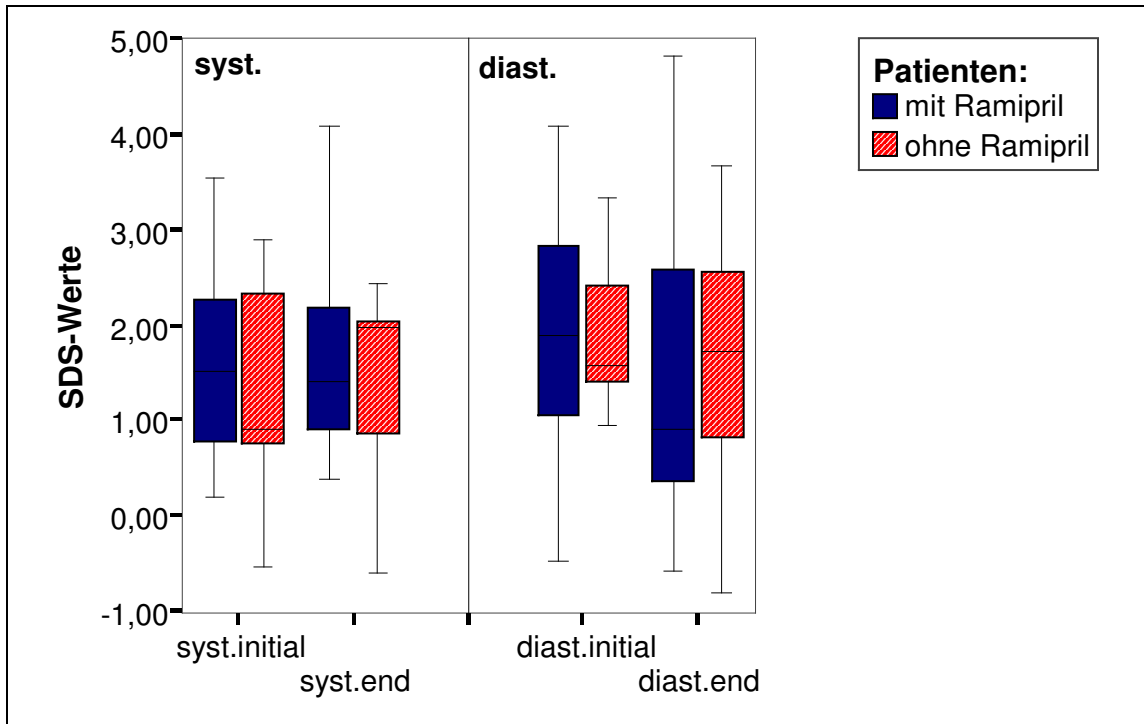


Abbildung 4-10 Gruppenvergleich SDS-Werte Ambulanzmessung

Ergebnisse

Gesamtes Patientenkollektiv		1. Messung					2. Messung					p-Werte
		Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	initial - end
SDS-Werte	Syst.	1,49	1,47	1,02	3,54	-0,55	1,61	1,67	1,08	4,08	-0,60	0,624
	Diast.	1,82	1,77	1,15	4,08	-0,49	1,53	1,28	1,50	4,82	-0,81	0,379

Tabelle 4-11 SDS-Werte Ambulanzmessung gesamtes Patientenkollektiv

Gruppen:		Patienten mit Ramipril (N = 17)					Patienten ohne Ramipril (N = 9)					p-Werte
		Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	mit Ramipril - ohne Ramipril
1. Messung	syst.	1,57	1,50	1,00	3,54	0,19	1,34	0,91	1,10	2,90	-0,55	0,603
	diast.	1,88	1,88	1,23	4,08	-0,49	1,72	1,57	1,06	3,33	-0,32	0,746
2. Messung	syst.	1,72	1,40	1,11	4,08	0,38	1,41	1,96	1,05	2,44	-0,60	0,505
	diast.	1,54	0,91	1,55	4,82	-0,58	1,50	1,72	1,48	3,66	-0,81	0,951

Tabelle 4-12 SDS-Werte Ambulanzmessung Patientengruppen

Ergebnisse

4.3.3 Vergleich: Ambulante und häusliche Blutdruckmessung

Die Ergebnisse der häuslichen Blutdruckmessung wurden mit den Werten der Gelegenheitsmessung in der nephrologischen Ambulanz der Kinderklinik Marburg verglichen. Bei diesem Vergleich fiel auf, dass die Werte der Gelegenheitsmessung in der Ambulanz tendenziell über den zu Hause gemessenen Werten lagen (n.s.). Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) bestand nur für den mittleren systolischen Blutdruck zum Zeitpunkt der zweiten Messung (Ambulanz: $127,5 \pm 11,1$ mmHg; zu Hause: $115,5 \pm 18,9$ mmHg). Einzige Ausnahme war der initial gemessene diastolische Blutdruck, der im Mittel $83,5 \pm 23,4$ mmHg in der häuslichen Messung und $75,5 \pm 13,2$ mmHg in der Ambulanzmessung betrug.

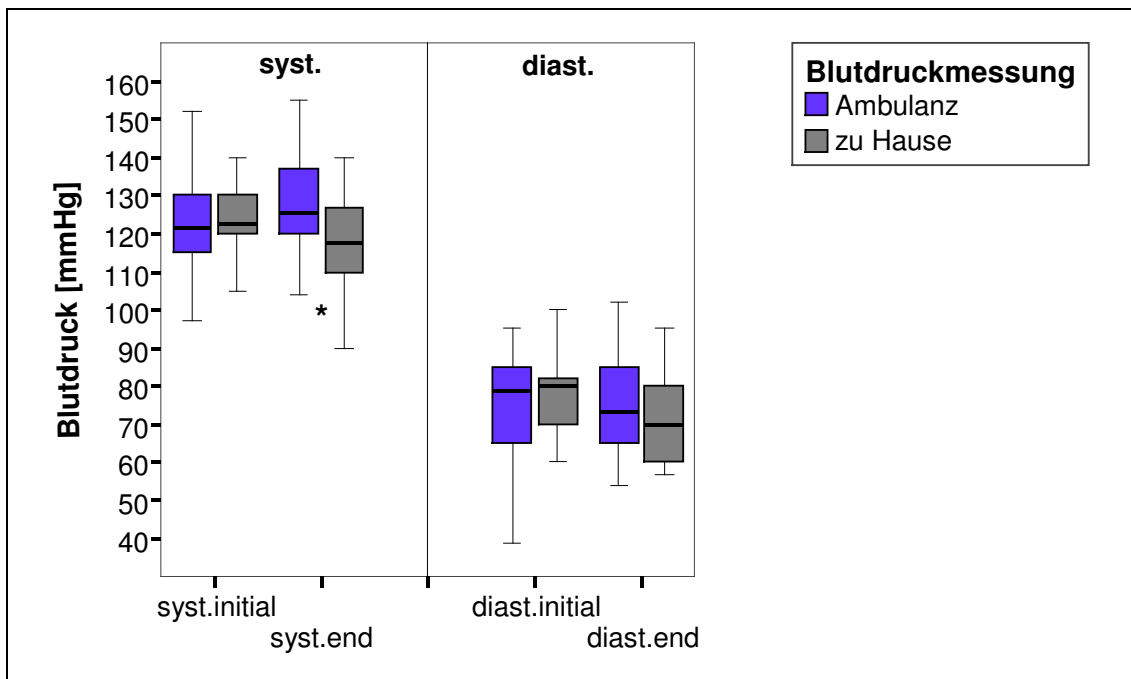


Abbildung 4-11 Vergleich Ambulanzmessung und häusliche Blutdruckmessung (mittlere Blutdruckwerte). Das Symbol * kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen der Blutdruckmessung in der Ambulanz und zu Hause.

4.4 Vergleich: 24-Stunden-ABPM und Ambulanzmessung

4.4.1 Mittlere Blutdruckwerte

Zu beiden Messzeitpunkten lag der systolische Blutdruck, gemessen in der Langzeitblutdruckmessung (über 24 Stunden), mit initial $120,6 \pm 10,7$ mmHg und $116,3 \pm 13$ mmHg in der Folgemessung signifikant niedriger ($p < 0,05$) als der in der Ambulanz gemessene Blutdruck (initial: $124,6 \pm 12,9$, end: $127,5 \pm 11,1$).

Auch der mittlere diastolische Blutdruck der 24-Stunden-Blutdruckmessung (gemessen über 24 Stunden) lag in der Erst- und Folgeuntersuchung tendenziell unter den diastolischen Werten in der Gelegenheitsmessung der Ambulanz (n.s.).

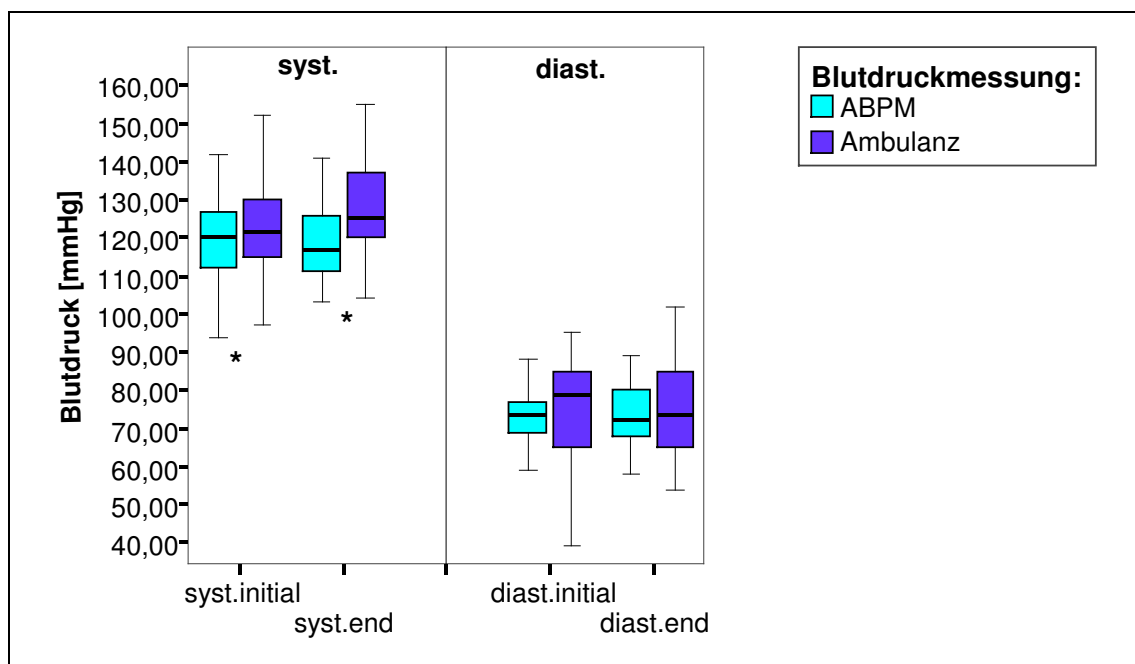


Abbildung 4-12 Vergleich ABPM und Ambulanzmessung (mittlere Blutdruckwerte). Das Symbol * kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen der ABPM und der Blutdruckmessung in der Ambulanz.

4.4.2 Standard Deviation Score

Es wurden die ermittelten SDS-Werte aus der 24-Stunden-Blutdruckmessung, jeweils in der Standardisierung nach Alter und Körpergröße, mit denen der

Ergebnisse

Gelegenheitsblutdruckmessung in der Ambulanz verglichen. Für den Vergleich wurden die SDS-Werte über 24 Stunden der Langzeitblutdruckmessung herangezogen.

Vergleich SDS-Werte ABPM (nach Alter) und Ambulanzmessung:

Im Vergleich lagen die SDS-Werte der Blutdruckmessung in der nephrologischen Ambulanz systolisch und diastolisch über denen der Langzeitblutdruckmessung (über 24 Stunden, standardisiert nach Alter der Patienten). Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) bestand in beiden Messungen zwischen den systolischen Werten.

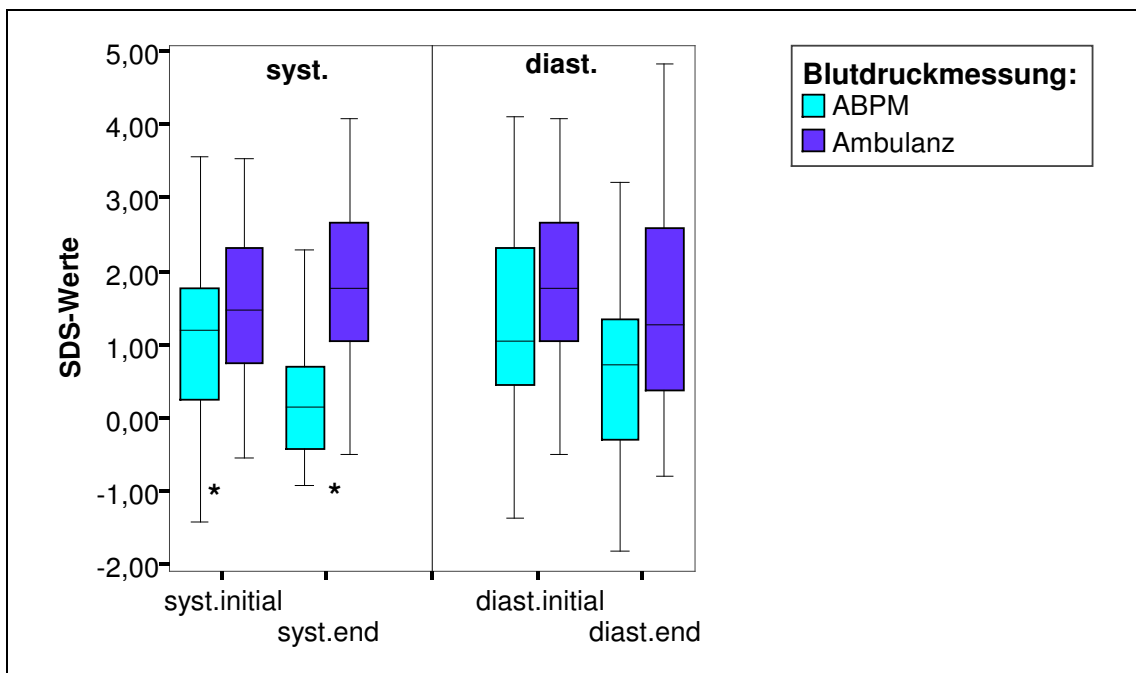


Abbildung 4-13 Vergleich SDS-Werte ABPM (nach Alter) und Ambulanzmessung. Das Symbol * kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen der ABPM und der Blutdruckmessung in der Ambulanz.

Vergleich SDS-Werte ABPM (nach Körpergröße) und Ambulanzmessung:

Die SDS-Werte der Blutdruckmessung in der Ambulanz lagen zu beiden Messzeitpunkten über denen der 24-Stunden-Blutdruckmessung (über 24 Stunden, Standardisierung nach Körpergröße). Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,5$) konnte jedoch nur für den diastolischen Wert in der Erst- und den systolischen Wert in der Folgeuntersuchung festgestellt werden.

Ergebnisse

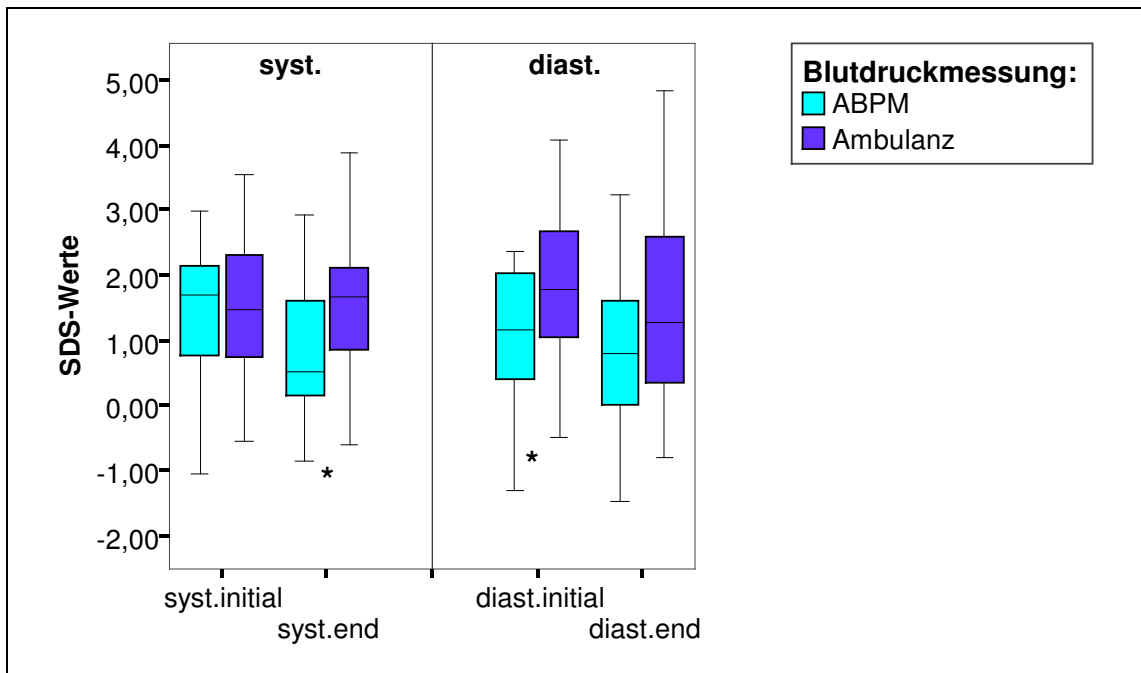


Abbildung 4-14 Vergleich SDS-Werte ABPM (nach Größe) und Ambulanzmessung. Das Symbol * kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen der ABPM und der Blutdruckmessung in der Ambulanz.

4.5 Blutdruckscore

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Für das gesamte Patientenkollektiv konnte hinsichtlich des Blutdruckscores ein signifikanter Anstieg ($p = 0,023$) von der ersten zur zweiten Messung bestimmt werden. In der ersten Messung lag der mittlere Blutdruckscore bei $2,2 \pm 1,7$ und stieg zum Zeitpunkt der zweiten Messung auf $2,9 \pm 1,7$.

Transplantierte Patienten mit Ramipril (n=17):

In der Gruppe der Patienten, die antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden, stieg der Blutdruckscore von initial $2,8 \pm 1,7$ auf $3,3 \pm 1,8$ in der Folgemessung ($p = 0,037$).

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

In dieser Gruppe stieg der Blutdruckscore von der Erst- ($1,1 \pm 1,1$) zur Folgemessung ($2 \pm 0,9$) hin an (n.s.).

Ergebnisse

Gruppenvergleich:

Der Blutdruckscore lag in der Ramiprilgruppe zu beiden Messzeitpunkten deutlich höher, als bei den Patienten ohne Ramipril ($p = 0,013$ initial bzw. $p = 0,048$ end).

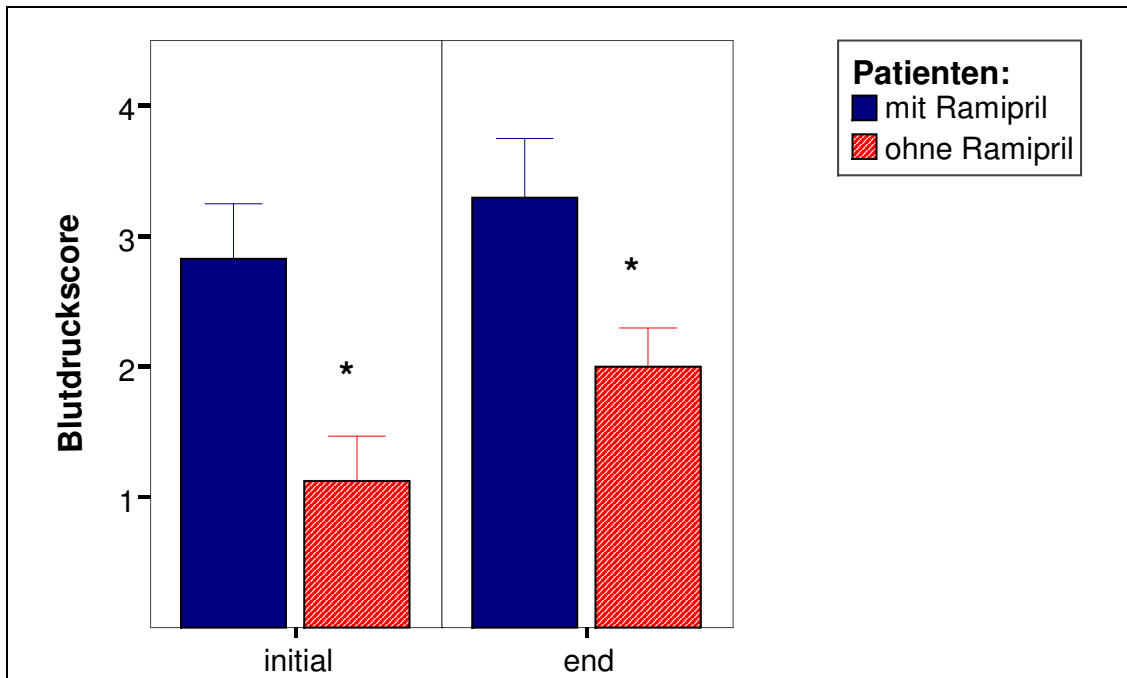


Abbildung 4-15 Gruppenvergleich Blutdruckscore. Das Symbol * kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Ramipril.

4.6 Korrelation von Blutdruck und glomerulären Filtrationsrate (GFR)

In **Abbildung 4-16** und **Abbildung 4-17** sind die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und der mittlere systolische bzw. diastolische Blutdruck über 24 Stunden gegeneinander aufgetragen. Es bestand eine negative Korrelation zwischen diesen beiden Parametern. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = -0,36$ ($p < 0,05$) für die Korrelation zwischen GFR und systolischem Blutdruck. Die Korrelation von GFR und diastolischem Blutdruck wies einen Koeffizienten von $r = -0,39$ ($p < 0,05$) auf.

Ergebnisse

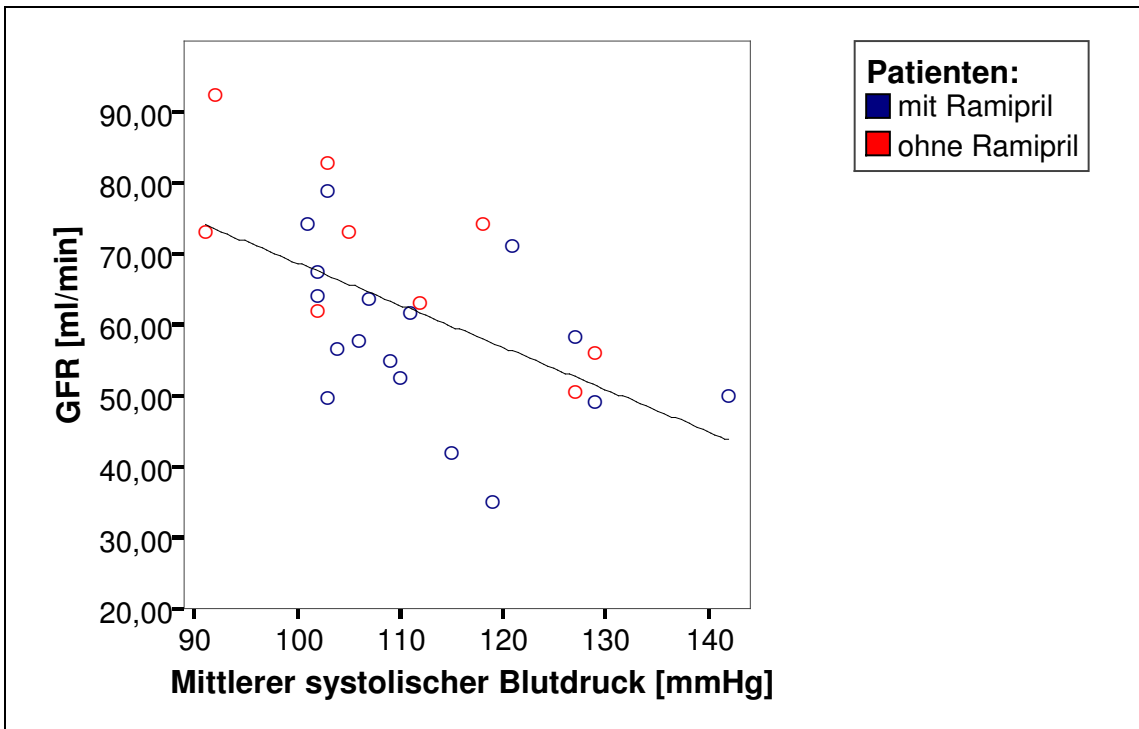


Abbildung 4-16 Korrelation mittlerer systolischen Blutdruckes über 24 Stunden (ABPM) mit glomerulären Filtrationsrate. Regressionsgerade für das gesamte Patientenkollektiv. Korrelationskoeffizient $r = -0,36$ ($p < 0,05$)

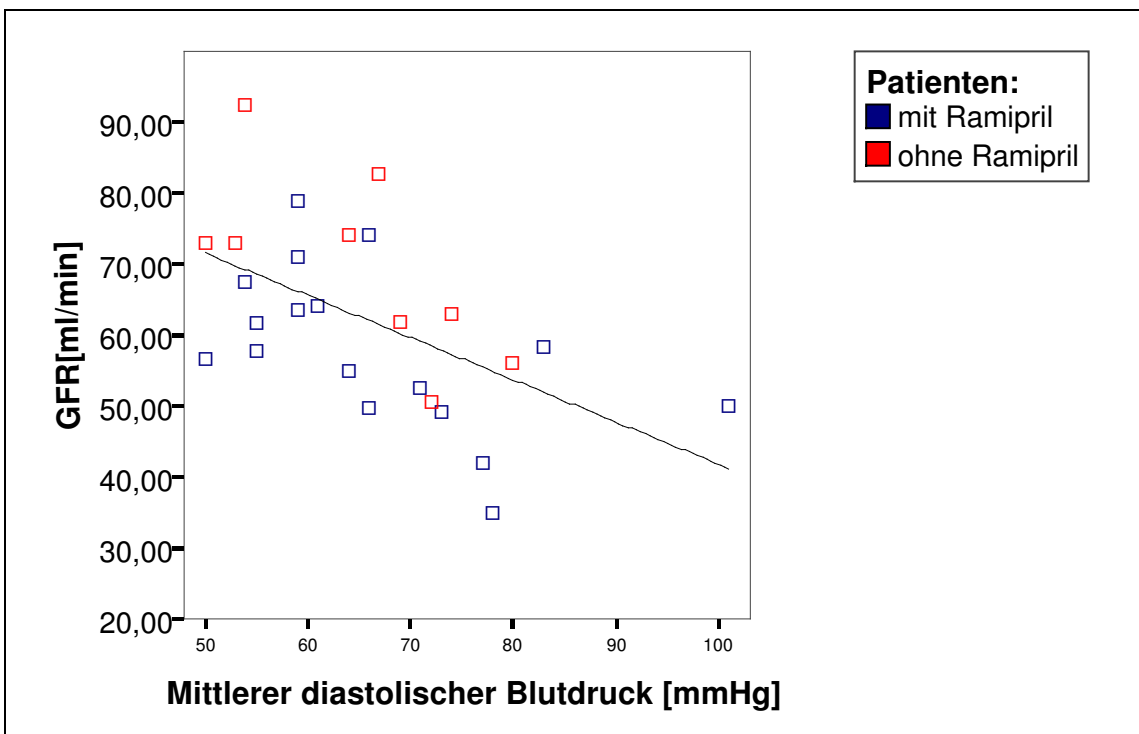


Abbildung 4-17 Korrelation mittlerer diastolischer Blutdruckes über 24 Stunden (ABPM) mit glomerulären Filtrationsrate. Regressionsgerade für das gesamte Patientenkollektiv. Korrelationskoeffizient $r = -0,39$ ($p < 0,05$)

4.7 Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Im gesamten Patientenkollektiv wurden zum Zeitpunkt der ersten 24-Stunden-Blutdruckmessung bei 25 Patienten, zum Zeitpunkt der zweiten Messung bei 21 Patienten parallel zur Blutdruckmessung Echokardiographien durchgeführt.

In dieser Studie wurde zum Zeitpunkt der ersten ABPM-Messung bei gut der Hälfte (53%/ n=12) der Patienten eine LVH mittels Echokardiographie diagnostiziert. In der Folgemessung bestand bei 60% der Patienten eine LVH.

Zwischen der ersten und der zweiten Messung gab es eine Abnahme der als „stark“ eingestuften LVH, die der „mäßigen“ Ausprägungen nahmen zu.

LVH	keine	leichte	mäßige	starke	kein Befund
initial	11	5	2	5	3
end	8	5	4	3	6

Tabelle 4-13 LVH gesamtes Patientenkollektiv

Abbildung 4-18 und **Abbildung 4-19** zeigen den prozentualen Anteil der Patienten, deren LVH-Ausprägung zu den beiden Messzeitpunkten anhand des Punktescores folgendermaßen eingestuft wurde:

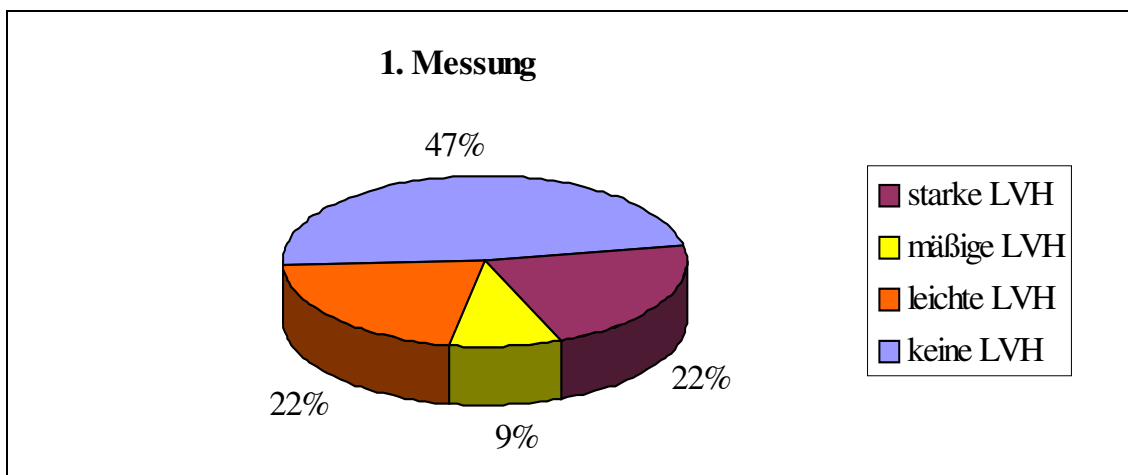


Abbildung 4-18 LVH gesamtes Patientenkollektiv erste Messung

Ergebnisse

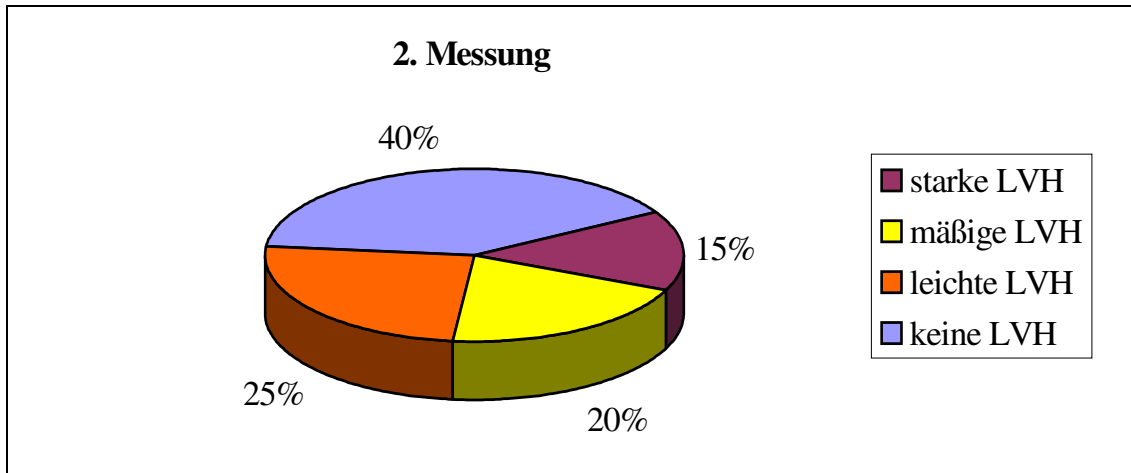


Abbildung 4-19 LVH gesamtes Patientenkollektiv zweite Messung

Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17):

In dieser Patientengruppe konnte initial bei n=15 der 17 Patienten eine Echokardiographieuntersuchung ausgewertet werden. Zum Zeitpunkt der zweiten Messung lag bei vier der Patienten kein Befund vor. Ein Großteil der Patienten mit „starker“ linksventrikulärer Hypertrophie gehört zu dieser Patientengruppe. Von der ersten zur zweiten Messung kam es zu einer Abnahme der Anzahl der Kinder mit „mäßiger“ LVH.

LVH	keine	leichte	mäßige	starke	kein Befund
initial	7	3	2	3	2
end	6	4	0	3	4

Tabelle 4-14 LVH transplantierte Patienten unter Ramipril

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

Die Zahl der „leichten“ und der „starken“ Hypertrophien war rückläufig zugunsten der „mäßig“ ausgeprägten Hypertrophien.

LVH	keine	leichte	mäßige	starke	kein Befund
initial	4	2	0	2	1
end	2	1	4	0	2

Tabelle 4-15 LVH transplantierte Patienten ohne Ramipril

Ergebnisse

Gruppenvergleich:

Berechnet man anhand des Punktesystems einen Mittelwert der das Ausmaß der LVH in den verschiedenen Gruppen beschreibt, fällt auf, dass die LVH bei den Patienten unter Ramipril zum Zeitpunkt der ersten Messung tendenziell stärker ausgeprägt ist, als bei den Kindern und Jugendlichen, die kein Ramipril erhalten haben (n.s.). In der Ramiprilgruppe konnte das Ausmaß der LVH gemessen am durchschnittlichen Punktwert leicht gesenkt werden (Ramiprilgruppe: initial: 1,1/end: 1). In der Gruppe ohne Ramipril kam es zu einem leichten Anstieg der LVH (initial:1/end: 1,3). Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht.

4.8 Laborparameter

4.8.1 Nierenfunktion

Zur Überprüfung der Nierenfunktion wurden die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach Schwartz (1997) und Schmidt (2004) sowie das Serumkreatinin bestimmt.

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Die mittlere Glomeruläre Filtrationsrate im gesamten Patientenkollektiv lag initial bei $71,1 \pm 17,3$ ml/min/1,73m². In der Folgemessung lag die GFR mit $60,8 \pm 15$ ml/min/1,73m² signifikant niedriger ($p = 0,041$). Für das Serum-Kreatinin kam es zu einem signifikanten Anstieg ($p = 0,004$) von initial $1,1 \pm 0,3$ mg/dl auf $1,4 \pm 0,6$ mg/dl.

Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17):

In dieser Patientengruppe kam es zu einer signifikanten Absenkung der GFR ($p = 0,002$) von der Erst- zur Folgemessung. Initial wurde eine mittlere GFR von $66,1 \pm 18,2$ ml/min/1,73m² bestimmt. Zum Zeitpunkt der zweiten Langzeitblutdruckmessung lag die GFR bei $50,4 \pm 14,1$ ml/min/1,73m².

Entsprechend stieg das Serum-Kreatinin signifikant an ($p = 0,008$). Zum Zeitpunkt der ersten Messung lag es bei $1,1 \pm 0,3$ mg/dl. 23,5% ($n = 4$) der Patienten dieser Gruppe hatten zu diesem Zeitpunkt ein erhöhtes Kreatinin. In der zweiten Messung wurde ein Wert von $1,6 \pm 0,7$ mg/dl bestimmt. Bei 41,2% ($n = 7$) konnte ein erhöhtes Kreatinin festgestellt werden.

Ergebnisse

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

In dieser Gruppe zeigte sich tendenzmäßig ein Anstieg der GFR von der Erst- zur Folgemessung von $66,1 \pm 23,7$ ml/min/1,73m² auf $69,6 \pm 13,1$ ml/min/1,73m².

Auch das Serumkreatinin dieser Patientengruppe stieg von der ersten zur zweiten Messung geringfügig an (n.s.). In der Erstmessung wurde ein Wert von $1,1 \pm 0,3$ mg/dl und in der Folgemessung ein Wert von $1,2 \pm 0,4$ mg/dl gemessen.

Gruppenvergleich:

Wie in **Abbildung 4-22** dargestellt, bestand zum Zeitpunkt der ersten Messung hinsichtlich der GFR kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Ramiprilgruppe hatte eine geringfügig höhere GFR als die Vergleichsgruppe.

In der Folgemessung lag die GFR der Ramiprilgruppe dann mit $p = 0,012$ signifikant niedriger als in der Patientengruppe ohne Ramipril (die Kennzeichnung * zeigt den signifikanten Unterschied an).

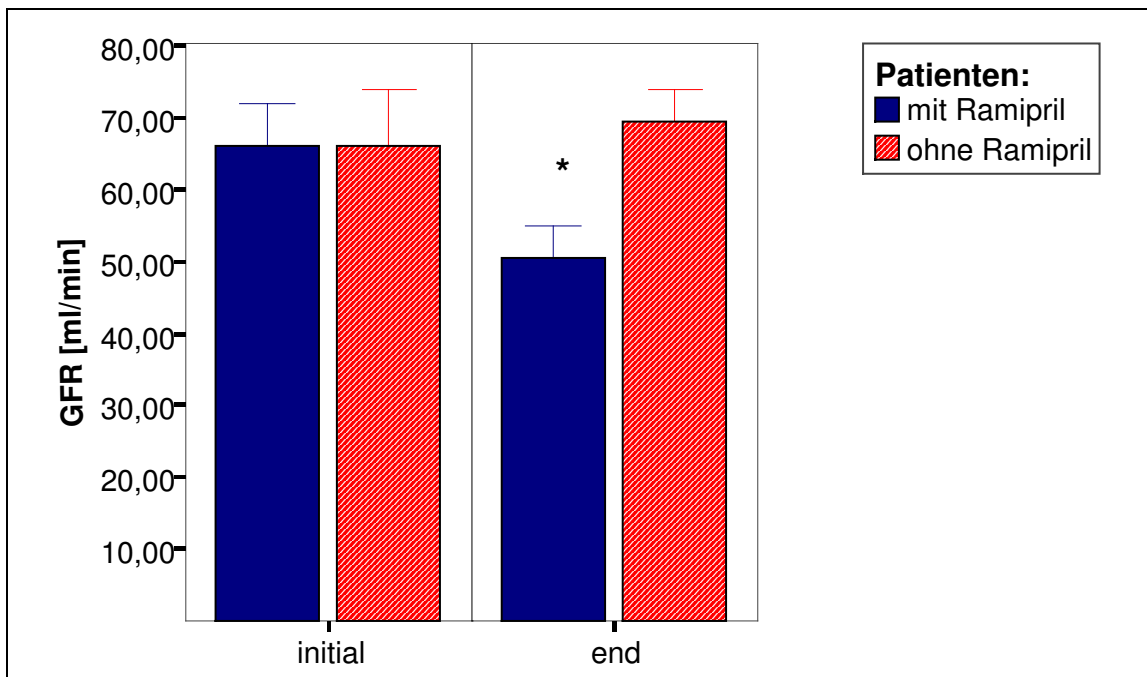


Abbildung 4-20 Gruppenvergleich glomeruläre Filtrationsrate

In der Ramiprilgruppe lag das Serum-Kreatinin zu beiden Messzeitpunkten tendenzmäßig höher als in der Vergleichsgruppe. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht.

Ergebnisse

Abbildung 4-21 und **Abbildung 4-22** zeigen den Anteil der Patienten mit pathologisch erhöhtem Kreatinin (im Vergleich zum Gesamtkollektiv) zum Zeitpunkt der ersten bzw. zweiten Messung.

In der Ramiprilgruppe stieg der Anteil der Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin von 15,4 % in der ersten Messung auf 26,9 % in der Folgemessung (Normwerte Kinder 4-6 Jahre: 0,5-0,8 mg/dl; 7-9 Jahre: 0,6-0,9 mg/dl; 10-12 Jahre: 0,6-1,0 mg/dl; >12 Jahre <1,2 mg/dl). Bei den Patienten, die nicht mit Ramipril behandelt wurden, blieb dieser Anteil mit 11,5% in beiden Messungen unverändert.

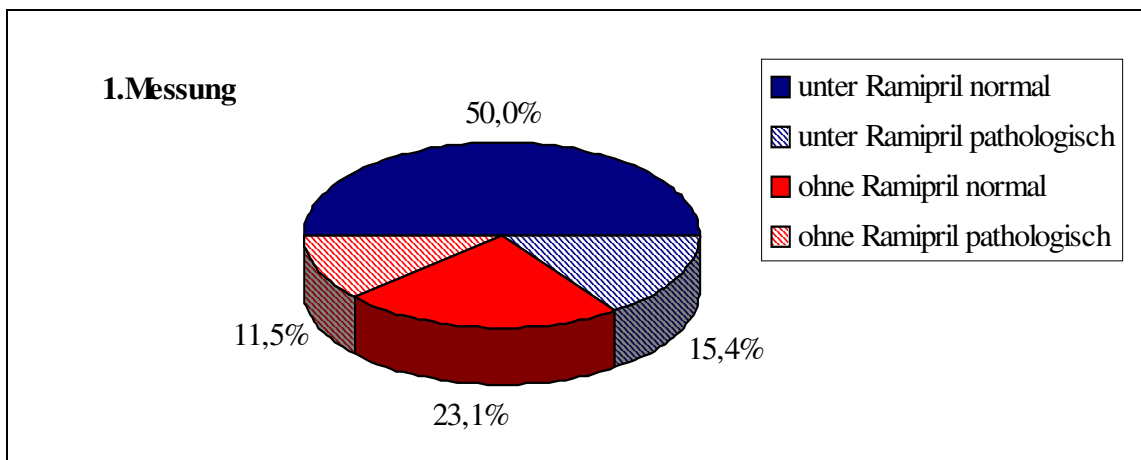


Abbildung 4-21 Anteil der Patienten mit erhöhten Kreatininwerten, erste Messung

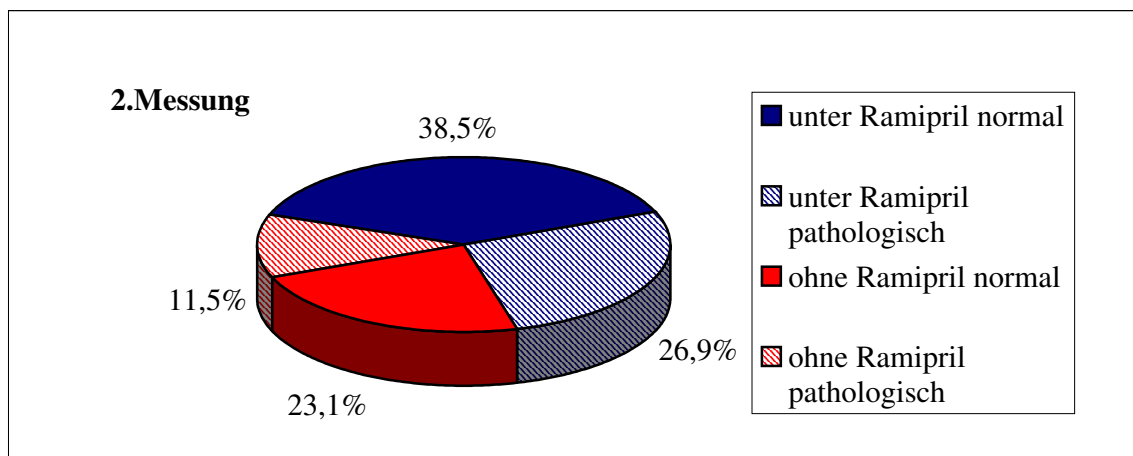


Abbildung 4-22 Anteil der Patienten mit erhöhten Kreatininwerten, zweite Messung

Ergebnisse

4.8.2 Harnstoff

Als Retentionswert wurde zusätzlich der Harnstoffe im Serum bestimmt.

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Zum Zeitpunkt der ersten Messung lag der Harnstoffwert bei $46,9 \pm 15,5$ mg/dl. In der Folgemessung lag der mittlere Harnstoffwert bei $55,4 \pm 21,2$ mg/dl. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht.

Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17):

In der Ramiprilgruppe kam es zu einem Anstieg des Harnstoffs von $49 \pm 18,1$ mg/dl in der ersten Messung auf $59,5 \pm 24,2$ mg/dl (n.s.).

Zum Zeitpunkt der ersten Messung lag der Harnstoffwert in dieser Gruppe bei 30,8% (n=8) der Patienten über dem Normbereich (Normwerte Kinder bis 13 Jahre: <36mg/dl; Kinder und Jugendliche ab 14 Jahren: <45 mg/dl). In der Folgemessung konnte bei 38,5% der Patienten ein erhöhter Harnstoffwert nachgewiesen werden.

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

In der Erstmessung lag der Harnstoffwert bei $43,1 \pm 8,5$ mg/dl. Zum Zeitpunkt der zweiten Langzeitblutdruckmessung war der mittlere Harnstoff auf $47,6 \pm 11,6$ mg/dl angestiegen (n.s.). Bei 11,5% (n = 3) der Patienten lag der Harnstoffwert über dem Normbereich. In der Folgemessung stieg dieser Anteil auf 15,4% (n = 4).

Gruppenvergleich:

Der Harnstoffwert lag in der Ramiprilgruppe zu beiden Messzeitpunkten höher als in der Vergleichsgruppe. Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht. In **Abbildung 4-23** und **Abbildung 4-24** ist, gemessen am Gesamtkollektiv, der Anteil der Patienten mit pathologisch erhöhten Harnstoffwerten dargestellt.

Ergebnisse

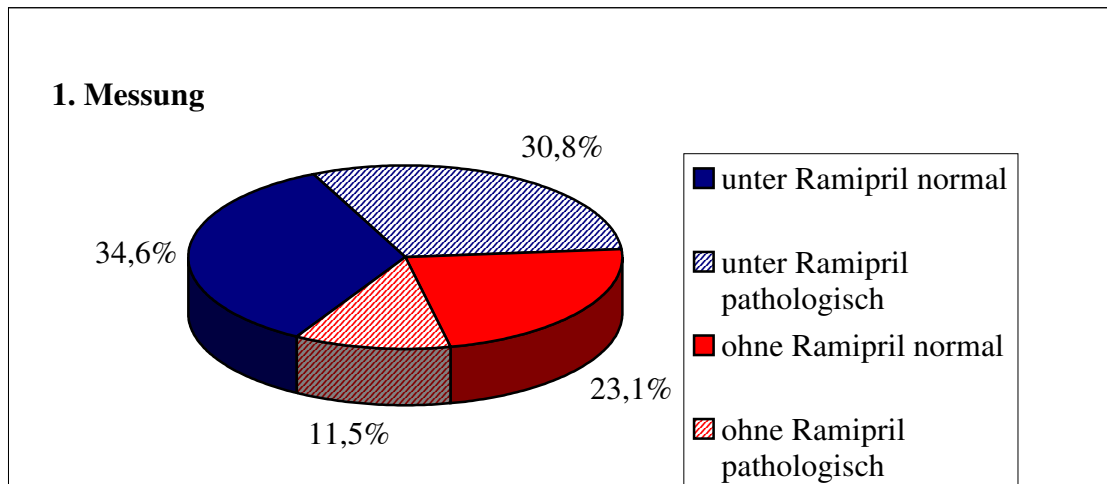


Abbildung 4-23 Anteil der Patienten mit erhöhten Harnstoffwerten, erste Messung

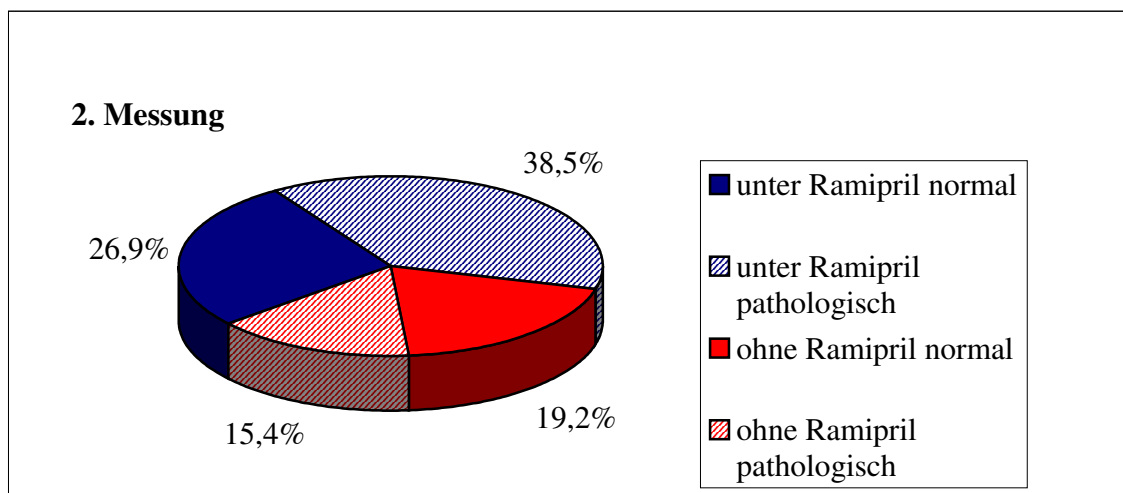


Abbildung 4-24 Anteil der Patienten mit erhöhten Harnstoffwerten, zweite Messung

4.8.3 Kalium

Die Hyperkaliämie gehört zu den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen unter der Behandlung mit einem ACE-Hemmer.

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

In der Erstuntersuchung zeigte sich ein mittlerer Kaliumwert von $4,5 \pm 0,5$ mg/dl. Die Folgeuntersuchung wies einen Wert von $4,4 \pm 0,7$ mg/dl auf. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht.

Ergebnisse

Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17):

Zum Zeitpunkt der ersten Messung ergab sich für das Kalium ein Mittelwert von $4,5 \pm 0,5$ mg/dl. In der Folgeuntersuchung war dieser Wert nahezu unverändert ($4,5 \pm 0,8$ mg/dl).

In dieser Gruppe konnte initial bei vier Patienten (23,5%), in der Folgemessung bei sechs Patienten (35,3%) eine Hyperkaliämie (Serumkalium $> 5,5$ mg/dl) nachgewiesen werden.

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

In dieser Patientengruppe lag der mittlere Kaliumwert initial bei $4,4 \pm 0,4$ mg/dl, in der zweiten Messung geringfügig niedriger bei $4,2 \pm 0,5$ mg/dl. Eine Hyperkaliämie konnte in der Erst- und Folgemessung bei jeweils einem Patienten (11,1%) nachgewiesen werden.

Gruppenvergleich:

Zwischen den beiden Gruppen gab es hinsichtlich des mittleren Kaliumwertes keinen signifikanten Unterschied. Der Anteil der Patienten mit Hyperkaliämie gemessen am Gesamtkollektiv ist für den Zeitpunkt der ersten Messung in **Abbildung 4-25** und für den Zeitpunkt der zweiten Messung in **Abbildung 4-26** dargestellt.

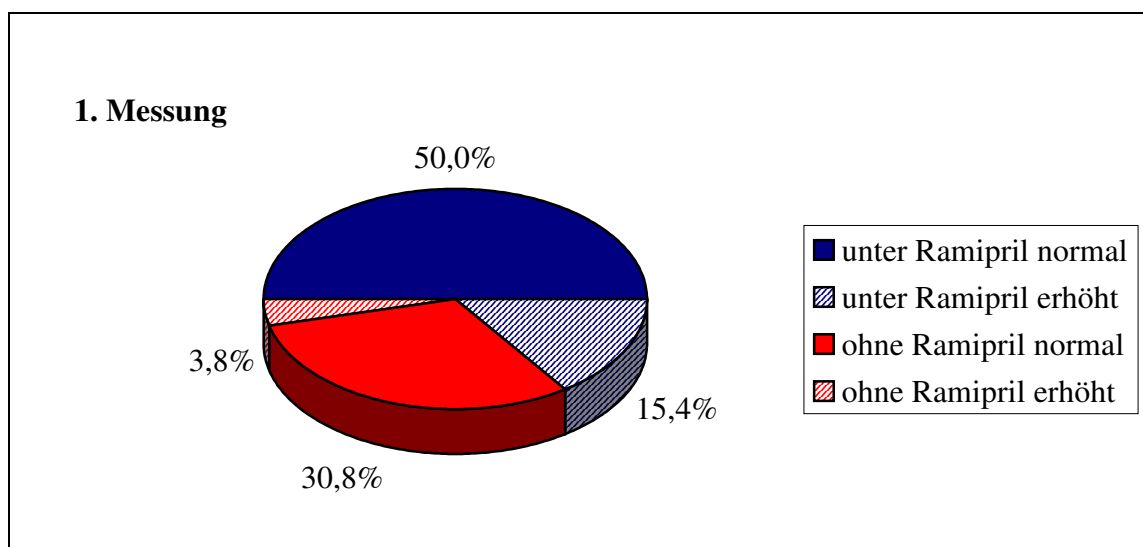


Abbildung 4-25 Anteil der Patienten mit erhöhten Kaliumwerten, erste Messung

Ergebnisse

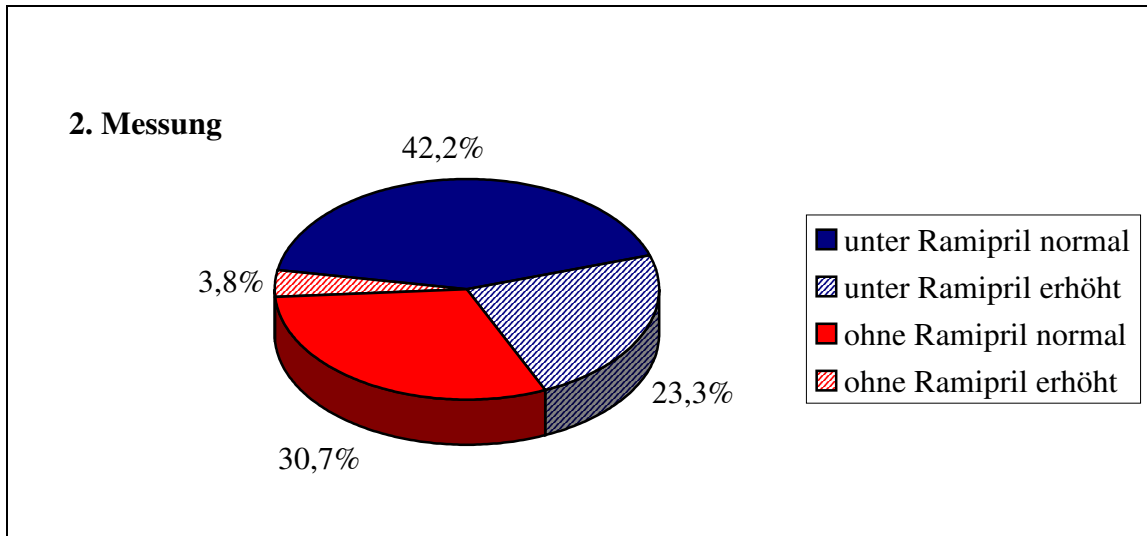


Abbildung 4-26 Anteil der Patienten mit erhöhten Kaliumwerten, zweite Messung

4.8.4 Proteinurie

Gesamtes Patientenkollektiv (n=26):

Die Proteinurie konnte von der ersten zur zweiten Messung signifikant gesenkt werden ($p = 0,048$). Zum Zeitpunkt der ersten Langzeitblutdruckmessung wurde für das gesamte Patientenkollektiv eine Proteinurie von $0,6 \pm 1,2$ g/L bestimmt. In der Folgemessung lag dieser Wert bei $0,2 \pm 0,6$ g/L.

Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17):

In dieser Patientengruppe lag die Proteinurie initial bei $0,7 \pm 1,5$ g/L. Dieser Wert konnte im Zeitraum von der ersten bis zur zweiten 24-Stunden-Blutdruckmessung auf $0,1 \pm 0,3$ g/L gesenkt werden.

Transplantierte Patienten ohne Ramipril (n=9):

Zum Zeitpunkt der ersten Messung wurde für die Proteinurie ein Wert von $0,6 \pm 0,9$ g/L bestimmt. Die Proteinurie lag in der Folgemessung mit $0,2 \pm 0,7$ g/L geringfügig niedriger (n.s.).

Ergebnisse

Gruppenvergleich:

Die Patienten der Ramiprilgruppe hatten zum Zeitpunkt der ersten Messung eine tendenziell stärker ausgeprägte Proteinurie als die Patienten, die kein Ramipril erhalten haben (n.s.). Die Proteinurie konnte jedoch im Verlauf der Behandlung so stark gesenkt werden, dass das Verhältnis in der Folgemessung umgekehrt war.

4.8.5 Weitere Laborparameter

Zur Vervollständigung wurden auch die Ergebnisse der Untersuchung des Blutbildes (Hämoglobin, Hämatokrit), der Elektrolyte (Natrium, Calcium, Phosphat), der Serumproteine (Gesamtprotein, Albumin), des Blutzuckers, des Parathormons und der Blutfette (Cholesterin, Triglyceride) auf Veränderungen von der ersten zur zweiten ABPM-Messung hin untersucht.

Bei den genannten Laborwerten konnten weder im Gesamtkollektiv noch in den einzelnen Gruppen signifikante Veränderungen beobachtet werden. Die Werte blieben im Verlauf der Untersuchung relativ konstant und im Normbereich. Auch im Gruppenvergleich (Patienten mit Ramipril gegen Patienten ohne Ramipril) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe **Tabelle 4-16** und **Tabelle 4-17**).

Ergebnisse

Gesamtes Patientenkollektiv	1. Messung					2. Messung					p-Werte
	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	initial – end
Hämoglobin	123,6	122,0	16,7	181,0	100,0	122,9	121,0	12,8	152,0	99,0	0,873
Hämatokrit	0,4	0,4	0,0	0,5	0,3	0,4	0,4	0,0	0,5	0,3	0,614
Natrium	139,8	140,0	3,0	144,0	133,0	141,0	141,0	2,4	145,0	137,0	0,072
Kalzium	2,4	2,4	0,1	2,6	2,1	2,4	2,4	0,1	2,7	2,1	0,642
Phosphat	1,5	1,5	0,4	2,4	0,8	1,4	1,3	0,4	2,5	0,7	0,102
Gesamtprotein	0,6	0,1	1,1	4,6	0,0	0,3	0,1	0,4	1,3	0,0	0,247
Albumin	39,2	40,0	4,5	45,0	28,0	41,5	42,0	3,3	50,0	34,0	0,056
Glucose	74,5	30,5	115,9	512,0	0,0	138,3	77,0	233,9	1078,0	0,0	0,168
Parathormon	97,0	95,0	20,7	172,0	58,0	90,8	88,5	11,9	116,0	66,0	0,203
Cholesterin	191,9	168,0	67,0	390,0	111,0	200,6	204,5	51,6	329,0	115,0	0,499
Triglyceride	144,3	118,5	109,8	596,0	46,0	155,0	116,5	94,1	336,0	48,0	0,671

Tabelle 4-16 Weitere Laborparameter gesamtes Patientenkollektiv

Ergebnisse

Gruppen:	Patienten mit Ramipril (N = 17)					Patienten ohne Ramipril (N = 9)					p-Werte
	1. Messung	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum	Mittelwert	Median	StdAbw	Maximum	Minimum
Hämoglobin	125,5	123,0	18,1	181,0	105,0	119,6	117,0	13,5	140,0	100,0	0,449
Hämatokrit	0,4	0,4	0,1	0,5	0,3	0,4	0,4	0,0	0,4	0,3	0,441
Natrium	139,9	140,0	2,7	144,0	136,0	139,6	140,0	3,6	144,0	133,0	0,796
Kalzium	2,4	2,3	0,1	2,6	2,2	2,4	2,4	0,2	2,6	2,1	0,721
Phosphat	1,4	1,4	0,3	2,1	0,8	1,8	1,8	0,4	2,4	1,3	0,056
Gesamtprotein	0,4	0,0	0,7	2,6	0,0	0,9	0,2	1,7	4,6	0,0	0,371
Albumin	39,1	41,0	5,0	45,0	28,0	39,3	39,0	3,7	45,0	35,0	0,943
Glucose	41,4	28,0	44,1	152,0	0,0	145,3	74,0	184,1	512,0	0,0	0,506
Parathormon	99,1	96,0	23,5	172,0	58,0	92,6	93,0	13,4	116,0	77,0	0,057
Cholesterin	202,9	174,0	72,1	390,0	126,0	168,1	164,0	51,3	270,0	111,0	0,267
Triglyceride	153,3	125,0	130,0	596,0	46,0	125,0	117,0	46,4	220,0	85,0	0,585
2. Messung											
Hämoglobin	119,1	116,0	10,8	140,0	99,0	131,1	136,0	13,8	152,0	112,0	0,453
Hämatokrit	0,4	0,4	0,0	0,4	0,3	0,4	0,4	0,0	0,5	0,4	0,064
Natrium	140,7	141,0	2,3	145,0	137,0	141,4	142,0	2,6	145,0	137,0	0,540
Kalzium	2,4	2,4	0,1	2,6	2,1	2,4	2,4	0,1	2,7	2,3	0,150
Phosphat	1,3	1,2	0,3	1,9	0,7	1,5	1,5	0,6	2,5	0,8	0,197
Gesamtprotein	0,3	0,1	0,5	1,3	0,0	0,2	0,1	0,3	0,9	0,0	0,409
Albumin	42,0	42,0	3,7	50,0	34,0	40,4	41,0	1,9	42,0	37,0	0,311
Glucose	66,9	71,0	28,6	120,0	16,0	291,4	105,0	386,5	1078,0	0,0	0,339
Parathormon	92,5	94,0	10,9	116,0	72,0	87,1	86,0	13,9	107,0	66,0	0,052
Cholesterin	213,1	218,0	50,7	329,0	126,0	174,0	160,0	45,9	251,0	115,0	0,099
Triglyceride	168,9	127,0	100,2	336,0	48,0	125,1	102,0	77,4	290,0	48,0	0,321

Tabelle 4-17 Weitere Laborparameter Patientengruppen

4.9 Unerwünschte Ereignisse unter der Therapie mit Ramipril

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse retrospektiv erfasst, die innerhalb des Behandlungszeitraumes mit Ramipril auftraten. Zunächst wurden die unerwünschten Ereignisse in der Patientengruppe der nierentransplantierten Kinder und Jugendlichen unter Ramipril ausgewertet.

Zum Vergleich folgte daraufhin die Auswertung der unerwünschten Ereignisse bei den nicht-transplantierten Patienten, die in der nephrologischen Ambulanz der Kinderklinik Marburg antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden.

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden erfasst: Husten, Hyperkaliämie ($> 5,5$ mmol/l), gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen), Schnupfen und Kreislaufprobleme (Hypotonie, Schwindel, Müdigkeit).

4.9.1 Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=17)

Die durchschnittliche Ramiprildosis lag zum Zeitpunkt der Erstmessung bei $2,6 \pm 0,8$ mg/m²KOF und zum Zeitpunkt der Folgemessung signifikant höher bei $3,5 \pm 1,2$ mg/m²KOF ($p = 0,002$).

In dieser Gruppe klagten die Patienten am häufigsten über Husten. Zum Zeitpunkt der ersten Messung wurde dies bei fünf Patienten (29,4%) und zum Zeitpunkt der zweiten Messung bei sieben Patienten (41,2%) dokumentiert.

An zweiter Stelle war mit vier Patienten (23,5%) initial bzw. sechs Patienten (35,3%) in der Folgemessung eine Hyperkaliämie zu verzeichnen. Auch bei den anderen unerwünschten Ereignissen kam es zu einem vermehrten Auftreten von der ersten zur zweiten Messung (n.s.).

Gastrointestinale Probleme traten initial bei zwei Patienten (11,8%) und zum Zeitpunkt der zweiten Messung bei fünf Kindern (29,4%) auf. Ein Patient (5,9%) berichtet initial über Kreislaufstörungen wie Hypotonie und Schwindel. Zum Zeitpunkt der zweiten Messung waren es drei Kinder und Jugendliche (17,7%).

Ein Zusammenhang zwischen Schnupfen und der Einnahme von Ramipril wurde zu beiden Messzeitpunkten bei drei Patienten (17,7%) vermutet. Von vier Patienten (25,5%) wurde insgesamt über drei und mehr unerwünschte Wirkungen während der Einnahme von Ramipril berichtet. Bei drei Patienten (17,7%) wurde im Laufe der

Ergebnisse

Behandlung die Dosis reduziert. Bei zwei Patienten (11,8%) wurde Ramipril aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkungen abgesetzt.

Im Mittel wurden die Patienten aufgrund aufgetretener Probleme unter der Behandlung mit Ramipril zwei Tage stationär behandelt.

4.9.2 Nicht-Transplantierte Patienten unter Ramipril (n=27)

Die mittlere Dosis für Ramipril lag in dieser Gruppe initial bei $3,7 \pm 1,7$ mg/m²KOF und in der Folgemessung bei $3,9 \pm 1,8$ mg/m²KOF. Es bestand ein signifikanter Unterschied ($p = 0,014$).

Auch in dieser Patientengruppe kam es mit dem Anstieg der Ramiprildosis vom Zeitpunkt der Erst- zur Folgemessung zu einem vermehrten Auftreten unerwünschter Ereignisse (n.s.).

Am häufigsten kam es in dieser Gruppe während der Behandlung mit Ramipril zu einer Hyperkaliämie. Diese wurde zum Zeitpunkt der ersten Messung bei vier Patienten (14,8%) und in der Folgemessung bei sechs Kindern und Jugendlichen (18,5%) festgestellt. Etwa gleich häufig berichteten die Patienten über Husten (initial: 3,7%; end: 7,4%), gastrointestinale Probleme (initial: 0%; end: 3,7%), Kreislaufbeschwerden (initial: 3,7%; end: 7,4%) und Schnupfen (initial: 0%; end: 3,7%).

In dieser Patientengruppe waren bei keinem der Patienten mehr als zwei unerwünschte Ereignisse unter der Behandlung mit Ramipril dokumentiert.

Bei zwei Patienten (7,4%) wurde im Laufe der Behandlung die Ramiprildosis reduziert, bei zwei weiteren Patienten wurde Ramipril aufgrund der aufgetretenen Probleme abgesetzt. Im Mittel mussten die Patienten dieser Gruppe weniger als einen Tag aufgrund unerwünschter Ereignisse stationär aufgenommen werden.

4.9.3 Gruppenvergleich

Hinsichtlich der mittleren Ramiprildosis gab es zwischen den transplantierten und den nicht-transplantierten Patienten keinen signifikanten Unterschied. Die nichttransplantierten Patienten erhielten eine geringfügig höhere Ramiprildosis.

Ergebnisse

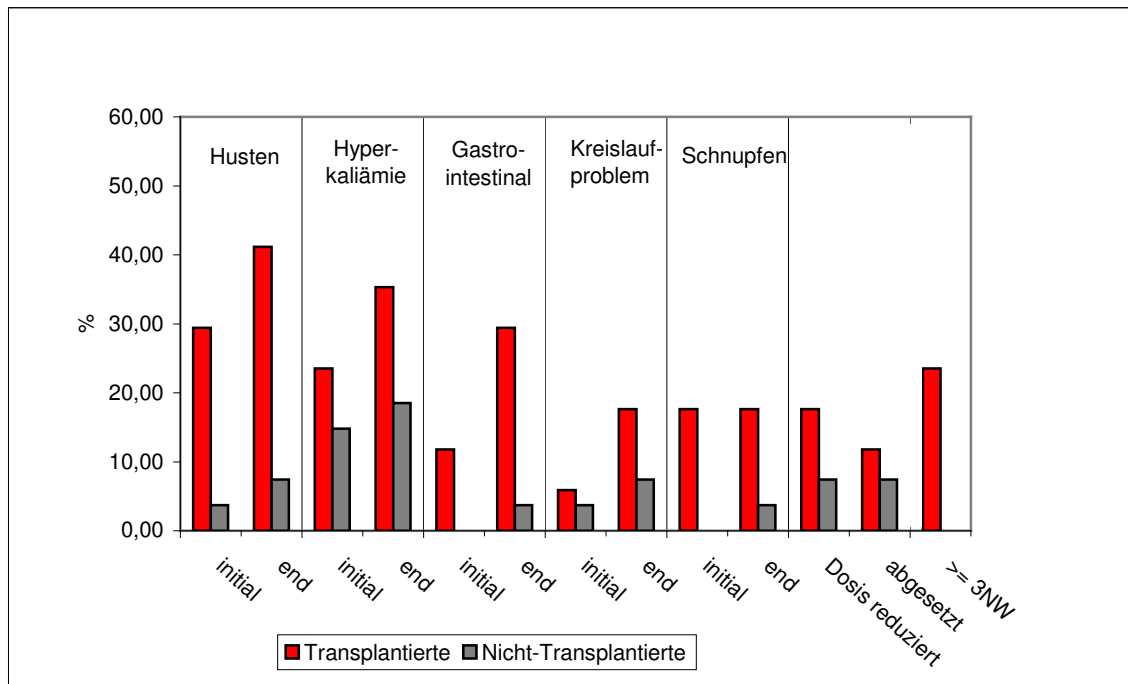


Abbildung 4-27 Gruppenvergleich: Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter der Behandlung mit Ramipril

In der Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse waren signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu erkennen (siehe **Abbildung 4-27**). In der Gruppe der Transplantierten wurde über deutlich mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als in der Vergleichsgruppe. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) gab es bei dem Auftreten von Husten, gastrointestinalen Beschwerden, Kreislaufproblemen und Schnupfen. Auch eine Hyperkaliämie wurde bei den transplantierten Kindern etwas häufiger diagnostiziert (n.s.).

In der Gruppe der Transplantierten wurde die Ramiprildosis signifikant ($p < 0,05$) häufiger gesenkt als bei den nicht-transplantierten Patienten. Auch abgesetzt wurde Ramipril in dieser Gruppe häufiger (n.s.)

Die transplantierten Kinder und Jugendlichen wurden aufgrund von Beschwerden durch die Behandlung mit Ramipril signifikant öfter und länger ($p = 0,07$) stationär aufgenommen und behandelt als die Patienten der Vergleichsgruppe.

5. Diskussion

Die vorliegende Studie befasste sich mit der Qualität der Blutdruckeinstellung von nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen, die in der Universitätskinderklinik Marburg im Untersuchungszeitraum behandelt wurden. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt (Patienten mit und ohne Ramipril).

Die Blutdruckeinstellung wurde mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung (pro Patient zwei Messungen), Gelegenheitsblutdruckmessung in der nephrologischen Ambulanz sowie mittels häuslicher Blutdruckmessung überprüft. Zu den zwei Messzeitpunkten wurden weitere Untersuchungen (Echokardiographie, Blut- und Urinuntersuchung) durchgeführt. Die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit Ramipril in der Gruppe der nierentransplantierten Kinder wurde mit der einer Gruppe von nicht transplantierten nierenkranken Kindern verglichen, die ebenfalls antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden. Die Patienten dieser Vergleichsgruppe wurden einer parallel durchgeführten Studie entnommen [154].

5.1 Diskussion von Studiendesign und Patientenkollektiv

Studiendesign:

Das Studiendesign entscheidet wesentlich darüber, wie aussagekräftig die erhaltenen Daten sind.

Ziel dieser Studie war die Qualitätskontrolle der Blutdruckeinstellung bei nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen an der Universitätskinderklinik Marburg. Definitionsgemäß erfolgte die Datenerhebung rückblickend. Die auswertenden Personen hatten daher keinen Einfluss auf die Vollständigkeit der benötigten Daten. Das Fehlen von Daten führte zum Ausschluss von sechs Patienten. Da es in einer retrospektiv durchgeführten Studie kein zuvor festgelegtes Studienschema gibt, sind die Datensätze häufig uneinheitlich und die Auswertung wird dadurch erschwert.

Problematisch waren beispielsweise die zum Teil sehr unterschiedlich großen Zeitabstände zwischen Transplantation und der ersten Langzeitblutdruckmessung. Die erste Messung lag zwischen einem Monat (Minimum) und 155 Monaten (Maximum) nach der Transplantation (Mittelwert: 40 (\pm 37) Monate). Die zweite Messung erfolgte

Diskussion

elf bis 168 Monate nach der Nierentransplantation (Mittelwert $67(\pm 41)$ Monate). Das bedeutet, dass es auch zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten selbst keinen festgelegten zeitlichen Abstand gab. Die ausgewerteten Messungen lagen zehn bis 52 Monate auseinander (Mittelwert: $30,4 (\pm 12,2)$ Monate).

Die Beurteilung der antihypertensiven Behandlung, im speziellen der Behandlung mit dem ACE-Hemmer Ramipril, erfolgte nicht, wie in klinischen Studien sonst üblich placebokontrolliert, randomisiert und doppelblind, sondern aus retrospektiv erhaltenen, in Kurven und Transplantationsakten dokumentierten Informationen.

Bei diesen Informationen handelte es sich einerseits um objektive Daten (biometrische Daten, Blutdruckmessungen, Laborergebnisse), andererseits wurden aber auch subjektive Einschätzungen der Patienten, beispielsweise Angabe unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit Ramipril, in die Auswertung mit einbezogen. Dies macht deutlich, weshalb retrospektive Studien besonders anfällig für Fehler sind.

Für die Beurteilung der Effekte und unerwünschten Ereignisse unter Ramipril wäre ein prospektiver Ansatz möglicherweise günstiger gewesen, da zuvor aufgestellte Hypothesen hätten bestätigt bzw. abgewiesen werden können. Auch ist die Richtung eines Kausalzusammenhanges retrospektiv nicht sicher zu klären. So fiel in dieser Studie beispielsweise auf, dass in der Patientengruppe unter Ramipril eine stärkere Absenkung des Blutdrucks erfolgte als bei den Patienten, die eine alternative antihypertensive Medikation erhielten. Ob dieser Zusammenhang jedoch auf die Wirkung des Ramiprils zurück zu führen ist, oder eine andere Ursache hat, bleibt unklar.

Ein Vorteil retrospektiv angelegter klinischer Studien ist die einfache und schnelle Durchführbarkeit. Sie sind in der Regel ethisch unbedenklich und erheblich kostengünstiger als experimentelle Studien. Auch für die Patienten ergeben sich dabei keine Nachteile in Form einer Belastung durch zusätzliche Untersuchungen. Es werden lediglich bereits vorhandene Ergebnisse ausgewertet. Ein retrospektives Studiendesign spiegelt die durchgeführte Praxis im Stations- und Ambulanzalltag wider. Es ermöglicht weiterhin die Generierung neuer Hypothesen, die dann in einer folgenden Studie überprüft werden können.

Diskussion

Patientenkollektiv:

Die Aufnahme der Patienten in diese Studie unterlag der im Kapitel 3.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Alle Patienten wurden vor Beginn der Studie nieren-transplantiert.

Da die Qualitätskontrolle die Gesamtheit der nierentransplantierten, in der nephrologischen Ambulanz der Kinderklinik Marburg betreuten Patienten umfassen sollte, wurden auch bereits erwachsene Patienten mit in diese Studie aufgenommen. Teilweise waren die jungen Erwachsenen bereits seit ihrer Kindheit in der Kinderklinik Marburg in Behandlung.

Die transplantierten Patienten kommen in regelmäßigen Abständen von etwa vier bis sechs Wochen zu Kontrolluntersuchungen in die nephrologische Ambulanz der Kinderklinik. Dort werden die jungen Patienten untersucht, die aktuelle Medikation überprüft und das weitere Vorgehen besprochen.

Auch die nicht-transplantierten Patienten der Vergleichsgruppe werden regelmäßig zur Kontrolle in der Ambulanz vorstellig. Bei ihnen sind allerdings die Intervalle zwischen den Untersuchungen deutlich größer als bei den transplantierten Kindern. In der Regel kommen diese Patienten im dreimonatlichen Abstand zur Kontrolle, falls ihre GFR unter 30 ml/min liegt. Bei einer GFR über 30 ml/min werden die Patienten halbjährlich untersucht.

Die Besonderheiten des hier beschriebenen Patientenkollektives der nierentransplantierten Kinder lagen vor allem an seiner relativ geringen Größe ($n = 32$). Es waren enge Ein- und Ausschlusskriterien gestellt, die in der geforderten Kombination für die Transplantierten nur bei 26 Patienten zu finden waren. Sechs Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Deshalb sind die Ergebnisse dieser Studie zwar als aussagekräftig für das Patientengut der Universitätskinderklinik Marburg zu werten, sind jedoch nicht repräsentativ für eine größere Grundgesamtheit.

Eine höhere Anzahl an Patienten, beispielsweise durch Zusammenarbeit mehrerer nephrologischer Zentren, hätte sich positiv auf die Repräsentativität der Studie ausgewirkt. Dies war jedoch nicht möglich, da die vorliegende Arbeit ausschließlich als Qualitätskontrolle der Universität Marburg angelegt war.

5.2 Blutdruck

Die Posttransplant-Hypertonie zeigt eine hohe Prävalenz (50 bis 80 %) sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten [31][46][132][137]. Nachgewiesen ist ihr negativer Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben [93]. Aufgrund dessen werden alle nierentransplantierte Patienten der Universitätskinderklinik Marburg regelmäßig auf eine sich möglicherweise entwickelnde Hypertonie hin untersucht. Diagnostische Mittel, die eingesetzt werden, sind die 24-Stunden-Blutdruckmessung, die Gelegenheitsblutdruckmessung in der Ambulanz sowie die häusliche Blutdruckmessung, die vom Patienten selbst bzw. den Eltern durchgeführt wird.

In dieser Studie wurden die verschiedenen Messungen ausgewertet und mit den Ergebnissen weiterer Untersuchungen (körperlicher Untersuchungsbefund, Blutentnahme, UKG, EKG) sowie der Anamnese verglichen.

Insbesondere wurde geprüft, ob die medikamentöse antihypertensive Therapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril den gewünschten Erfolg, eine Absenkung des Blutdrucks in den mittleren Normbereich, erbrachte und welche unerwünschten Ereignisse in der Anwendung von Ramipril vorherrschend sind. Interessant war diese Fragestellung insbesondere deshalb, weil hierzu bisher kaum publizierte pädiatrische Daten für nierentransplantierte Kinder vorliegen.

5.2.1 Diskussion der verschiedenen Blutdruckmessungen

In der Literatur wird viel über die verschiedenen Möglichkeiten der Blutdruckmessung, ihre Anwendungsbereiche, sowie die Vor- und Nachteile diskutiert. Es konnte belegt werden, dass die 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung der Gelegenheitsmessung (zu Hause oder in der Ambulanz) sowohl in Bezug auf die diagnostische Qualität [40][66][73], als auch hinsichtlich der Risikoabschätzung für das Auftreten von Endorganschäden überlegen ist [96][102][156].

Insbesondere bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung oder nach einer Nierentransplantation sind die Ergebnisse einer Gelegenheitsmessung nicht repräsentativ für den tatsächlich vorliegenden mittleren Blutdruck [8][108][120]. Dies gilt sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche.

Es konnte des weiteren gezeigt werden, dass die verschiedenen Messverfahren (ABPM, häusliche Blutdruckmessung, Gelegenheitsmessung in der Klinik) z.T. deutlich von

Diskussion

einander abweichende Ergebnisse liefern [44][148]. Dies fiel auch bei der Auswertung der Blutdruckmessungen in dieser Studie auf:

Die Ergebnisse der häuslichen Blutdruckmessung wurden mit den Ergebnissen der Ambulanzmessung verglichen. Bei diesem Vergleich fiel auf, dass die Blutdruckwerte der Ambulanzmessung tendenziell über den zu Hause gemessenen Werten lagen. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) bestand für den mittleren systolischen Blutdruck zum Zeitpunkt der zweiten Messung. Ursächlich hierfür ist möglicherweise das „Weißkittelphänomen“, dass durch die für den Patienten ungewohnte und häufig stressige Situation während der Messung zu erhöhten Blutdruckwerten führt. Baumgart et. al. konnte in einer Studie nachweisen, dass 20% der in einer Gelegenheitsblutdruckmessung als hyperten diagnostizierten Patienten lediglich an einer solchen „Praxishypertonie“ litten, während ihre 24-Stunden-Blutdruckmessung unauffällig war [7].

Auch im Vergleich der 24-Stunden-ABPM mit der Gelegenheitsblutdruckmessung in der Ambulanz (mittlere Blutdruckwerte sowie SDS-Werte nach Körpergröße und Alter) wurden signifikante Unterschiede deutlich. Sowohl die SDS-Werte als auch die mittleren Blutdruckwerte der Gelegenheitsmessung lagen über den Werten der Langzeitmessung. In der Gelegenheitsblutdruckmessung kam es zu keinerlei signifikanten Veränderungen des Blutdrucks von der ersten zur zweiten Messung. Im Gegensatz dazu konnte in der 24-Stunden-ABPM gezeigt werden, dass der Blutdruck im Verlauf von der ersten zu zweiten Messung signifikant gesenkt wurde. Alle SDS-Werte der zweiten Messung lagen unter denen der ersten. Ein signifikanter Unterschied bestand dabei für das gesamte Patientenkollektiv bei den systolischen Tages-SDS-Werten. In der Gruppe der Patienten, die mit Ramipril behandelt wurden, konnte die systolischen und diastolischen Tages- und 24-Stunden-SDS-Werte signifikant gesenkt werden (siehe Kapitel 4.2.2.1). Diese Ergebnisse bestätigen voran gehende Studien, die gezeigt haben, dass gewöhnliche Blutdruckmessungen bei nierentransplantierten Patienten nur wenig repräsentativ sind [8][97][108][120]. Dies kann unter anderem auch durch die große Anzahl an Einzelmessungen in der ABPM im Vergleich zur einmalig durchgeführten Gelegenheitsmessung erklärt werden. Der Einsatz der 24-Stunden-ABPM bei nierentransplantierten Patienten in der Pädiatrie ist eine wertvolle Methode zur Diagnosestellung und Therapiekontrolle der Posttransplant-Hypertonie.

5.2.2 Qualität der Blutdruckeinstellung der nierentransplantierten Patienten

Zur Beurteilung der Qualität der Blutdruckeinstellung wurden die SDS-Werte der 24-Stunden-Blutdruckmessung herangezogen [150]. So war die Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Patientengruppen, aber auch zwischen den beiden Messzeitpunkten (longitudinaler Verlauf) gewährleistet. Die SDS-Werte, bezogen auf Körpergröße und Alter der Patienten, wurden aus den gewonnenen mittleren Blutdruckwerten der ABPM-Messung berechnet. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der häuslichen Blutdruckmessung und der Gelegenheitsmessung in der Ambulanz ausgewertet.

In dieser Untersuchung zeigte sich, dass ein Großteil der nierentransplantierten Kinder und Jugendlichen deutlich erhöhte Blutdruckwerte (SDS-Werte $>1,5$) aufwiesen.

Dabei war der Anteil der Patienten mit pathologischen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten in der Langzeitmessung in der Standardisierung nach Körpergröße höher als in der Standardisierung nach Alter. Dies konnte für das Tag- und Nachtintervall sowie über 24 Stunden nachgewiesen werden.

Vermindertem Wachstum und eine zu geringe Endgröße sind ein ungelöstes Problem von Kindern nach Nierentransplantation. Neben der Niereninsuffizienz ist die Steroid-Therapie dafür der wichtigste Grund [58]. Auch die Patienten dieser Studie waren zum Teil wachstumsretardiert. Für die Standardisierung der Blutdruckwerte kam es so zu den oben beschriebenen Unterschieden in der Standardisierung nach Alter und Körpergröße. Der Anteil der Patienten, deren Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile lag, stieg von initial sieben (26,9%) auf neun (34,6%) Patienten in der Folgemessung an. Bei diesen Patienten ist eine Standardisierung der Blutdruckwerte nach Körpergröße der Standardisierung nach Alter vorzuziehen, um Fehleinschätzungen zu vermeiden. Möglicherweise sollte auch der Einsatz der Steroide zur Immunsuppression neu überdacht werden: Klare et al. haben gezeigt, dass eine Langzeitimmunsuppression ohne Steroide bei $>80\%$ der Kinder erfolgreich ist. Eine Steroid-freie Immunsuppression ermöglicht den Patienten nicht nur ein Aufholwachstum mit normaler Endgröße, sondern minimiert auch das Risiko für die Entstehung von Übergewicht und Bluthochdruck [58].

Der BMI korreliert von allen Maßeinheiten für das Körpergewicht bzw. Übergewicht am stärksten mit dem Blutdruck [42]. Demnach wäre es sinnvoll, die Standardisierung der Blutdruckwerte nach dem Body Mass Index der Patienten vorzunehmen. Hierzu sind jedoch bisher keine pädiatrischen Referenzwerte veröffentlicht.

Diskussion

Bezüglich der Ergebnisse der ersten Langzeitblutdruckmessung bestanden Unterschiede zwischen den Patienten, die antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden und denen, die diese Behandlung nicht erhielten. Zum Zeitpunkt der ersten Messung lagen alle in der 24-Stunden-Blutdruckmessung gewonnenen Werte der Ramipril-Gruppe über den Werten der Patientengruppe ohne Ramipril. Das gleiche galt für die Blutdruckwerte der häuslichen Blutdruckmessung und der Gelegenheitsmessung in der nephrologischen Ambulanz sowie für den Blutdruckscore.

Auffällig war, dass eine Blutdrucksenkung nur bei den Patienten erreicht werden konnte, die mit Ramipril behandelt wurden. In dieser Gruppe lagen die Blutdruckwerte der zweiten 24-Stunden-Blutdruckmessung signifikant niedriger als noch zum Zeitpunkt der ersten Messung.

Bei den Patienten, die antihypertensiv nicht mit Ramipril behandelt wurden, lag der Blutdruck initial zwar niedriger als in der Ramipril-Gruppe, es konnte jedoch von der ersten zur zweiten Messung keine weitere (signifikante) Verbesserung der Blutdruckeinstellung erreicht werden. Für die mittleren Blutdruckwerte im Tagesintervall und über 24 Stunden kam es tendenziell sogar zu einem Blutdruckanstieg.

In der zweiten Langzeitblutdruckmessung war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen weniger deutlich ausgeprägt. Die Blutdruckwerte der Ramipril-Gruppe konnten so weit gesenkt werden, dass sie im Tagesintervall und über 24 Stunden in der Folgemessung unter denen der Vergleichsgruppe lagen.

Aus diesen Ergebnissen kann gefolgert werden, dass eine Behandlung mit Ramipril eher bei Patienten mit tendenziell höheren Blutdruckwerten erfolgte. Die Blutdruckeinstellung konnte durch eine intensive antihypertensive Behandlung und den Einsatz von Ramipril deutlich verbessert werden. Im Zeitraum von der ersten zur zweiten Messung konnte der Anteil der Patienten mit mittleren Blutdruck-SDS-Werten über der 95. Perzentile in der Altersstandardisierung um 23% gesenkt werden. Für die SDS-Werte, die nach der Körpergröße berechnet waren, betrug dieser Anteil 26,9%.

Ein tendenziell besseres Ansprechen auf die antihypertensive Therapie mit Ramipril konnte für die Mädchen nachgewiesen werden. Auch zeigten jüngere Patienten eine geringfügig stärkere Blutdrucksenkung als ältere Patienten. Dies entspricht den

Diskussion

Ergebnissen der von Wühl et al. durchgeführten ESCAPE-Studie mit chronisch nierenkranken Kindern und Jugendlichen [149].

Es ist bekannt, dass die Wirkung von Ramipril und das Ausmaß der Blutdrucksenkung von den Blutdruckwerten vor Therapiebeginn abhängig ist. Ramipril erzielt bei Patienten mit stark erhöhtem Blutdruck einen besseren Effekt, als bei Patienten mit einer leichten Hypertonie [149]. Gleiches gilt auch für den antiproteinurischen Effekt von Ramipril. Dies konnte in dieser Studie bestätigt werden. Bei den Patienten unter Ramipril wurde ein gutes Ansprechen auf die Behandlung und eine deutliche Blutdrucksenkung nachgewiesen.

Trotz der deutlichen Blutdrucksenkung konnte der Blutdruck bei Patienten mit besonders starker Hypertonie nicht komplett normalisiert werden. Die mittlere Ramiprildosis, die die Patienten initial erhielten betrug $2,6 (\pm 0,8)$ mg/m²KOF und zum Zeitpunkt der zweiten Messung $3,5 (\pm 1,2)$ mg/m²KOF. Damit lag die mittlere Dosierung deutlich über der Dosis, die mit $1,5$ mg/m²KOF in der ersten klinischen Studie zur Behandlung von Kindern mit Ramipril empfohlen wurde [121], aber deutlich unter der, von Wühl et al. in der Escape-Studie [149] beschriebenen Dosierung von 6 mg/m²KOF. Eventuell hätte eine höhere Dosierung auch einen stärkeren antihypertensiven Effekt zur Folge gehabt.

In der klinischen Studie von Wells et al. [142] zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Enalapril, wurde für den ACE-Hemmer ein dosisabhängiger antihypertensiver Effekt nachgewiesen. Der antihypertensive Effekt nahm mit steigender Dosis linear zu.

Man kann also spekulieren, dass für einen Teil der hier untersuchten Patienten das volle antihypertensive Potenzial von Ramipril nicht vollkommen ausgenutzt wurde.

Das schlechte Ansprechen auf die antihypertensive Behandlung mit anderen Medikamenten als RAS-Antagonisten wird durch die Tatsache bestätigt, dass zum Zeitpunkt der ersten 24-Stunden-Blutdruckmessung 20% der Patienten mit einer manifesten Hypertonie bereits mit Betablockern oder Kalziumkanalblockern behandelt wurden. Auch eine Veränderung der Dosis in dieser Patientengruppe hat nicht zu einer signifikanteren Verbesserung der Hypertonie geführt.

Diskussion

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Ergebnissen schließen, dass die Patienten mit tendenziell höherem Blutdruck eher mit Ramipril behandelt werden als Patienten, deren Blutdruck weniger stark erhöht ist. Der Einsatz von Ramipril bringt bei einem Großteil der nierentransplantierten Patienten den gewünschten Erfolg, eine Absenkung des Blutdrucks in den altersentsprechenden Normbereich.

5.2.2.1 Dipping

Bei Kindern nach einer Nierentransplantation ist eine reduzierte nächtliche Absenkung des Blutdrucks (Dipping) ein häufig beobachtetes Phänomen [112].

Unter Dipping versteht man die physiologische Absenkung des nächtlichen Blutdrucks. Man unterscheidet Dipper, Patienten, mit einer nächtlichen Absenkung des Blutdrucks von 10% und mehr, von Non-Dippern (Absenkung der nächtlichen Blutdruckwerte um weniger als 10%) [27][78][113]

In der gesamten pädiatrischen Population gilt das Fehlen des Dippings (Non-Dipping) als ein hoch spezifischer Marker für das Bestehen einer sekundären Hypertonie [113]. Bei transplantierten Kindern tritt das Non-Dipping bei 30-72% der Patienten auf [66][68][84][114][127]. In der Literatur besteht weiterhin Unklarheit bezüglich der Ätiologie der verminderten Absenkung des nächtlichen Blutdrucks. Der Einsatz von Steroiden und Calcineurininhibitoren, eine verstärkte Natriumretention, eine eingeschränkte Nierenfunktion, chronisches Transplantatversagen oder Nierenarterienstenose werden als Ursache diskutiert [66][84][127].

Für Erwachsene Patienten konnte gezeigt werden, dass Non-Dipper eine schlechtere Langzeitprognose haben [131]. Nach einer Nierentransplantation haben diese Patienten ein höheres Risiko eine Linksventrikuläre Hypertrophie zu entwickeln als Dipper. Bei Kindern ist die prognostische Aussagekraft des Dippings noch umstritten. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der linksventrikulären Masse bei pädiatrischen Patienten mit normalem und vermindertem nächtlichen Dipping konnte jedoch nicht festgestellt werden [114].

Da die Definition des Dippings bisher nicht validiert ist, wird in der vorliegenden Arbeit die für Erwachsene gültige Definition verwendet: Dipper haben eine prozentuale Absenkung der nächtlichen Blutdruckwerte (systolisch und/oder diastolisch) gegenüber den Tagwerten von $\geq 10\%$ [26][66]. Als Nacht wurde in dieser Arbeit, wie im Methodenteil bereits beschrieben, der Zeitraum zwischen 00.00 Uhr und 06.00 Uhr definiert. Dies entspricht der Definition, die von der German Working Group on

Diskussion

Pediatric Hypertension verwendet wird [150]. Der unterschiedliche zirkadiane Rhythmus der Patienten sehr verschiedenen Alters wird somit berücksichtigt.

In dem hier beschriebenen Patientenkollektiv blieb die durchschnittliche prozentuale Größe der nächtlichen Blutdruckabsenkung in allen Gruppen weitgehend konstant. Der Anteil der Non-Dipper am gesamten Patientenkollektiv betrug systolisch 50% (n = 13) und diastolisch 30,8% (n = 8). Diese Ergebnisse bewegen sich in ähnlichen Bereichen wie die von anderen Autoren publizierten Zahlen für nierentransplantierte Kinder (s.o.). Mehr als die Hälfte der Patienten veränderte von der ersten zur zweiten Messung ihren Dippingstatus: systolisch 14 Patienten (sieben wurden von Non-Dippern zu Dippern, sieben umgekehrt) und diastolisch 16 Patienten (sieben Patienten wurden von Non-Dippern zu Dippern und neun umgekehrt). Unklar bleibt, ob dies auf eine Veränderung in der (antihypertensiven oder immunsuppressiven) medikamentösen Behandlung, auf die beobachtete Abnahme der Nierenfunktion oder auf die schlechte Reproduzierbarkeit des Dippings, die in der Literatur u.a. von Graves [44] und Lurbe [73] auch für Kinder und Jugendliche beschrieben wird, zurück zu führen ist. Auch Krmar et al. [60] beschrieben in ihrer Studie zur Reproduzierbarkeit der Routine-ABPM bei nierentransplantierten pädiatrischen Patienten ihre Zweifel über eine Einteilung der Patienten in Dipper und Non-Dipper anhand nur einer einzelnen ABPM-Messung.

Trotz einer Verbesserung der Blutdruckeinstellung konnte für das nächtliche Dipping in keiner der beiden Gruppen (nierentransplantierte Kinder mit und ohne Ramipril) eine signifikante Verbesserung erreicht werden. Dies entspricht den Ergebnissen der ESCAPE-Studie, in der zwar ein positiver Effekt von Ramipril auf den systolischen und diastolischen Blutdruck nachgewiesen werden konnte, der Anteil der „Non-Dipper“ jedoch unter der Behandlung mit Ramipril unverändert blieb [149].

5.2.2.2 Blood pressure load (BP load)

Der Blood pressure load (BP load) wurde 1988 zuerst von Zachariah et al. beschrieben. Zachariah definierte den Blood pressure load als den prozentualen Anteil der Blutdruckwerte in der 24-Stunden-Blutdruckmessung, der über der 95. Perzentile liegt

Diskussion

[152]. Der BP load dient der Beurteilung des täglichen Gesamtdruckes auf die Endorgane [84]. Übersteigt er einen gewissen Grenzwert, so ist bei Erwachsenen von einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos sowie von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Endorganschäden durch die Hypertonie auszugehen [87]. Für den Einsatz des BP load zur Beurteilung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen ist zu bedenken, dass in der Literatur die Grenze, ab der man von einer Erhöhung des Blood pressure loads sprechen kann, nicht einheitlich definiert ist. Für Erwachsene liegt sie meist bei 40% [145], bei Kindern schwanken diese Angaben zwischen 25% [127] und 30-50% [59].

Auch die klinische Relevanz eines erhöhten Blood pressure loads für pädiatrische Patienten konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Der Verdacht, dass ähnliche Zusammenhänge bestehen wie bei Erwachsenen, liegt nahe. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem systolischen BP load und der linksventrikulären Hypertrophie konnte nachgewiesen werden [124]. Nur in wenigen Studien wurde der Blood pressure load bei Kindern mit Nierentransplantation untersucht. Sorof et al. [127] haben 42 nierentransplantierte Kinder mit stabiler Transplantatfunktion mit einer Gruppe gesunder Kinder verglichen. In der Gruppe der transplantierten Kinder lag der Anteil der Patienten mit erhöhtem BP load (systolisch und diastolisch mit jeweils 62% bzw. 52%) signifikant höher als in der gesunden Vergleichsgruppe. Morgan et al. [84] beschrieben in ihrer Studie eine ähnlich hohe Inzidenz des Blood pressure loads bei nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen (58% systolisch, 53% diastolisch).

In dieser Studie wurde der Grenzwert für einen abnorm hohen Blood pressure load in Anlehnung an die Untersuchung von Khan et al. [52] auf 30% festgesetzt.

Die Ergebnisse dieser Studie weichen z.T. von den Angaben, die bisher in der Literatur zum BP load bei nierentransplantierten pädiatrischen Patienten gemacht wurden, ab. Zum Zeitpunkt der ersten Messung hatten 50% (n=13) der Kinder einen erhöhten systolischen und nur 38% (n=10) einen erhöhten diastolischen BP load.

In der Ramipril-Gruppe war zum Zeitpunkt der ersten Messung der höhere Anteil an systolischen und diastolischen Blutdruckwerte über der 95. Perzentile feststellbar. Zum Zeitpunkt der zweiten Messung hatte sich das Verhältnis umgekehrt. Im Zeitraum zwischen der ersten und zweiten ABPM-Messung konnte der durchschnittliche Blood pressure load bei den Patienten, die mit Ramipril behandelt wurden, unter die 30%-Marke gesenkt werden. Auch wenn diese Senkung nicht signifikant war, so zeigt sich

Diskussion

doch auch im Hinblick auf den einzelnen Patienten eine Verbesserung: Statt initial elf Patienten (64,7%) hatten in der letzten Messung bezogen auf die systolischen Tagwerte nur noch fünf (29,4%) von 17 Kindern und Jugendlichen einen erhöhten Blood pressure load.

In der Patientengruppe, die kein Ramipril erhalten hat, stieg der durchschnittliche Blood pressure load von der ersten zur zweiten Messung hin an. Drei von neun Patienten lagen initial über der 30%-Marke, vier zum Zeitpunkt der zweiten Messung.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die Behandlung mit Ramipril den gewünschten Erfolg erbracht hat, da bei den meisten Patienten durch die medikamentöse Behandlung eine Reduktion des Blood pressure loads erreicht wurde. Dennoch besteht trotz des Einsatzes von Ramipril am Ende bei knapp einem Drittel der Patienten weiterhin ein erhöhter Blood pressure load und damit möglicherweise ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Endorganschäden. Bei diesen Patienten sollte die medikamentöse Einstellung nochmals überprüft werden. Für sie ist es besonders wichtig, gründlich auf mögliche Endorganschäden untersucht zu werden.

5.2.2.3 Blutdruckscore

Der Blutdruckscore dient zur Erfassung der Schwere einer bestehenden arteriellen Hypertonie. Eingeführt wurde der Blutdruckscore 1985 von Bianchi [11]. Revermann et al. modifizierten ihn für die Anwendung bei Kindern mit arterieller Hypertonie [103]. Der Blutdruckscore errechnete sich aus der Höhe der Blutdruckwerte in der Gelegenheitsmessung sowie aus der Anzahl und Dosis der eingenommenen antihypertensiven Medikamente. Er konnte einen Wert zwischen null und acht Punkten einnehmen (Berechnung des Blutdruckscores siehe Kapitel 3.4.3).

Der Hypertonie-Score nach Bianchi wurde bisher nur für die Gelegenheitsblutdruckmessung verwendet. In dieser Studie wurde der nach Revermann modifizierte Blutdruck-Score erstmals im Zusammenhang mit der 24-Stunden-Blutdruckmessung eingesetzt.

Der Hypertoniescore stieg trotz z.T. verbesserter Blutdruckeinstellung von der ersten zur zweiten ausgewerteten Langzeitblutdruckmessung in beiden Gruppen deutlich an. Da im Gegensatz dazu der Blutdruck bei einem Großteil der Patienten gesenkt werden konnte, ist dieser Anstieg des Blutdruckscores am ehesten durch den erhöhten Medikamenteneinsatz, bzw. eine höhere Dosierung zu erklären. Einerseits konnte

Diskussion

dadurch für die Patienten das Risiko von Folgeschäden durch zu hohe Blutdruckwerte gesenkt werden, andererseits steigt durch den vermehrten Einsatz von Antihypertensiva die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Wirkungen, bzw. Wechselwirkungen.

Im Gruppenvergleich der Blutdruckscores fiel auf, dass der Blutdruckscore der Patienten, die antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden, signifikant höher lag, als der Score der Patienten, die kein Ramipril erhalten haben. Dies bestätigt die Vermutung, dass Ramipril vornehmlich bei Patienten mit besonders stark ausgeprägter arterieller Hypertonie eingesetzt wurde.

Da der Blutdruckscore ursprünglich für die Gelegenheitsblutdruckmessung entwickelt wurde, bleibt unklar, ob er uneingeschränkt von der Gelegenheitsmessung auf die ABPM-Messung übertragbar ist. Für die Beurteilung von Therapie und Verlauf der arteriellen Hypertonie beim einzelnen Patienten, ist der Blutdruckscore jedoch ein wertvoller Parameter.

5.3 Verhalten von Nierenfunktion, LVH und Proteinurie

Glomeruläre Filtrationsrate und Kreatinin:

Sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen Blutdruck und Nierenfunktion bewiesen werden. Eine arterielle Hypertonie führt zu einer zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion. Dies gilt sowohl für gesunde Patienten, als auch für solche mit chronischer Nierenerkrankung oder nach einer Nierentransplantation [81][82].

In der Literatur wird eine positive Korrelation zwischen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der nächtlichen Blutdruckabsenkung beschrieben: Je niedriger das systolische Dipping, desto niedriger die GFR [81].

Im gesamten Patientenkollektiv kam es im Zeitraum von der ersten zur zweiten 24-Stunden-Blutdruckmessung zu einem signifikanten Abfall der Nierenfunktion ($p < 0,05$). Insbesondere bei den Patienten, die antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden, konnte ein signifikanter ($p = 0,002$) Abfall der glomerulären Filtrationsrate verzeichnet werden. Entsprechend hierzu stieg das Serumkreatinin signifikant an ($p = 0,008$). Da die Einschränkung der Nierenfunktion in der Ramipril-Gruppe besonders ausgeprägt war, lässt sich spekulieren, dass es sich hierbei um einen Effekt des Ramiprils handelt.

Diskussion

Es ist bekannt, dass es unter der Behandlung mit Ramipril bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz akut zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion kommen kann [149]. Dies lässt sich durch die ACE-Hemmer bedingte Erweiterung der Vas efferens im Glomerulum erklären. In der ESCAPE-Studie von Wühl et al. (bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung) fiel bei den Patienten, die sechs Monate und länger mit Ramipril behandelt wurden, ein stetiger Abfall der GFR auf. Signifikanz erreichte diese Veränderung ab dem vierten Monat der Ramiprileinnahme. Ein Grenzwert, ab dem die Behandlung mit Ramipril bei nierentransplantierten pädiatrischen Patienten mit abnehmender Nierenfunktion unter der Ramiprileinnahme unterbrochen werden sollte, wurde in der Literatur bisher noch nicht festgelegt. Wühl et al. haben in der ESCAPE-Studie diesen Wert als einen Abfall der Kreatinin-Clearance von mehr als 25% innerhalb von zwei Monaten definiert [149]. In der Universitätskinderklinik Marburg liegt die Grenze, ab der Ramipril bei nierentransplantierten Kindern abgesetzt wird, bei einem Abfall der GFR von mehr als 20% innerhalb von zwei Monaten. Dies war innerhalb des untersuchten Zeitintervalls jedoch bei keinem Patienten der Fall.

Da in dieser Studie ein Großteil der Patienten schon vor der ersten ausgewerteten Blutdruckmessung antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurde, lässt sich die Ätiologie der Verschlechterung der Nierenfunktion retrospektiv jedoch nicht sicher klären. Man kann jedoch spekulieren, dass der Anstieg des Serum-Kreatinins bzw. der Abfall der GFR größtenteils auf eine Progredienz der Grunderkrankung, bzw. eine stärker ausgeprägte Hypertonie in der Ramipril-Gruppe zurückzuführen ist. Wie bereits weiter oben beschrieben (siehe Kapitel 5.2.2), war in der Gruppe der Patienten, die antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden, der Blutdruck bereits initial deutlich höher als bei den Patienten die kein Ramipril erhalten haben.

Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH):

Bei nierentransplantierten erwachsenen Patienten gelten die arterielle Hypertonie und die linksventrikuläre Hypertrophie als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen (Herzversagen, koronare Gefäßerkrankung, Herzrhythmusstörungen). Auch bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Nierenerkrankung oder Z.n. Nierentransplantation gehören kardiovaskulären Komplikationen zu den Haupttodesursachen.

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist ein prognostisch wichtiger Faktor bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Eine Reduktion der LVH verbessert die Prognose

Diskussion

hypertensiver Patienten und ist somit ein wichtiges Ziel in der antihypertensiven Behandlung [94]. Schon früh konnte ein positiver Effekt von RAS-Antagonisten auf die LVH nachgewiesen werden.

In dieser Studie wurde zum Zeitpunkt der ersten ABPM-Messung bei gut der Hälfte (53%/n=12) der Patienten, bei denen eine Echokardiographie durchgeführt wurde, eine LVH diagnostiziert. In der Folgemessung bestand bei 60% aller Patienten eine LVH. Diese Daten bestätigen voran gegangene Studien, die vergleichbare Prozentzahlen für das Auftreten der linksventrikulären Hypertrophie bei nierentransplantierten Kindern beschreiben [56][84][127].

Bei den Patienten, die antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden, konnte das Ausmaß der LVH, definiert anhand des Punktescores, geringfügig gesenkt werden. Tendenziell konnte eine Abnahme der nach dem Punktescore als „starke LVH“ definierten linksventrikulären Hypertrophie verzeichnet werden. Jedoch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden, und denen, die kein Ramipril erhielten. Dies entspricht den Ergebnissen der PRESERVE-Studie, in der hinsichtlich des Effektes auf die linksventrikuläre Hypertrophie kein Unterschied zwischen einer antihypertensiven Behandlung mit Ramipril und dem Calciumkanalblocker Nifedipin nachgewiesen werden konnte [25].

In der Literatur gibt es bezüglich einer möglichen Korrelation zwischen LVH und ABPM-Messung Uneinigkeiten. Matteucci et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem mittleren systolischen, jedoch nicht diastolischem Blutdruck und der LVH nachweisen [77]. Sorof et al. beschreiben eine signifikante Korrelation zwischen der LVH und dem systolischen Blood pressure load (über 24 Stunden) [124]. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von Johnstone et al. und Morgan et al., die keine Beziehung zwischen der LVH und den Indices der ABPM-Messung nachweisen konnten [51][84].

In dieser Studie konnte eine Korrelation zwischen der linksventrikulären Hypertrophie und den Ergebnissen der 24-Stunden-Blutdruckmessung nicht nachgewiesen werden. Auch wenn kein signifikanter Zusammenhang bestand, war es doch die Gruppe der Patienten unter Ramipril, in der beides, Blutdruck und Ausprägung der LVH, gesenkt werden konnte. Diese Ergebnisse unterstreichen nochmals die besondere Bedeutung des Hypertoniemanagements bei nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen.

Proteinurie:

Die Proteinurie tritt bei Kindern nach einer Nierentransplantation regelmäßig auf. Für transplantierte Patienten gilt, dass die Proteinurie genau wie die arterielle Hypertonie ein wichtiger Risikofaktor für ein verkürztes Transplantat- und Patientenüberleben darstellt. Bei erwachsenen Patienten haben eine Absenkung des Blutdrucks sowie der Einsatz von ACE-Hemmern einen positiven Einfluss auf das Ausmaß der Proteinurie. Für Kinder gab es diesbezüglich lange Zeit keine gesicherten Ergebnisse [115].

In der ESCAPE-Studie konnten Wühl et al. den antiproteinurischen Effekt von Ramipril bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung nachweisen [149]. Für nieren-transplantierte Kinder und Jugendliche konnten Seeman et al. beweisen, dass die Proteinurie durch eine intensivierete antihypertensive Behandlung (unabhängig von der Art des eingesetzten Antihypertensivums) reduziert werden kann [115].

In dieser Untersuchung interessierte insbesondere der Verlauf der Proteinurie der Patienten, die mit Ramipril behandelt wurden. Für diese Patientengruppe konnte das Ausmaß der Proteinurie um etwa 80% gesenkt werden. Dies entspricht im Vergleich zu den Ergebnissen vorangegangener Studien mit RAS-Antagonisten, in denen eine Reduktion der Proteinurie von ungefähr 50% beschrieben wurde [28][39][121][139], einem deutlich höherem Anteil. Es fiel auf, dass bei den Patienten mit der initial stärker ausgeprägten Proteinurie der antiproteinurische Effekt am größten war. Es konnten somit vorangegangene Studien bestätigt werden, in denen für Ramipril nicht nur eine gute antihypertensive Wirkung beschrieben wurde, sondern auch ein antiproteinurischer Effekt nachgewiesen werden konnte [150].

5.3 Erfolge und unerwünschte Wirkungen in der Behandlung mit Ramipril

Hinsichtlich der wichtigen Bedeutung des Blutdrucks bezüglich Verlauf und Prognose nach einer Nierentransplantation ist insbesondere bei diesen Patienten eine effektive Blutdruckeinstellung essentiell. Ziel einer medikamentösen, antihypertensiven Behandlung ist die Senkung des Blutdrucks auf Werte unter der 95. Perzentile für Alter und Geschlecht [118]. Für die Patienten ist dies meist mit einer

Diskussion

Langzeitpharmakotherapie verbunden, welche stets das Risiko des Auftretens unerwünschter Wirkungen birgt.

In unserem Patientenkollektiv waren der ACE-Hemmer Ramipril gemeinsam mit dem β -Blocker Metoprolol das mit Abstand am häufigsten eingesetzten Antihypertensivum. 57,7% (n=15) der Patienten haben initial Ramipril erhalten, zum Zeitpunkt der zweiten Langzeitblutdruckmessung waren es 61,5% (n=16) der Patienten (der NTx-Gruppe n=26).

Unerwünschte Wirkungen:

Für Kinder gab es lange Zeit aufgrund fehlender klinischer Studien keine Zulassung für ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorenblocker. Heutzutage werden diese Medikamente auch in der Pädiatrie regelmäßig eingesetzt. Ihre Wirkungen und mögliche unerwünschte Wirkungen sind mittlerweile auch bei Kindern gut belegt [121][142][148]. Es gibt allerdings nur eingeschränkte Studien bezüglich Pharmakokinetik, Dosierung und Nebenwirkungen bei nierenkranken bzw. nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen.

In dieser Studie wurden die unerwünschte Ereignisse retrospektiv zunächst für die Gruppe der nierentransplantierten Patienten erfasst. Um die Häufigkeiten der unerwünschten Wirkungen unter der Therapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril bei nierentransplantierten Kindern besser beschreiben zu können, wurde aus einer parallelen Studie noch eine weitere Patientengruppe (nichttransplantierte, nierenkranke Kinder unter Ramipril) hinzugefügt.

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse unter der Therapie mit Ramipril konnte in dieser Studie deutlich häufiger verzeichnet werden, als bisher in der Literatur für Kinder und Erwachsene mit und ohne Nierenerkrankungen beschrieben. Dies gilt sowohl für die transplantierten als auch für die nichttransplantierten Kinder und Jugendlichen.

In der Gruppe der Transplantierten traten Husten und Hyperkaliämie mit initial 29,4% (n=5) bzw. 23,5%(n=4) am häufigsten auf. Es folgten gastrointestinale und Kreislaufprobleme (11,8% (n=2) bzw. 5,9%(n=1)) sowie Schnupfen (17,7% (n=3)), wobei letzterer jedoch nicht als spezifische Nebenwirkung von Ramipril bekannt ist. Trockener Husten ist eine häufig beobachtete Nebenwirkung von ACE-Hemmern. Bei

Diskussion

Erwachsenen tritt dieser bei fünf bis 39% der Patienten auf [111]. Wühl et al. mussten Ramipril aufgrund von persistierendem Husten jedoch nur bei 0,3% der Patienten absetzen. Gleichhoch war die Abbruchrate aufgrund einer Hyperkaliämie [148]. Für erwachsene Patienten beträgt dieser Anteil 1,2 bis 1,6% [6][85][133]. Andere bisher beschriebene Nebenwirkungen des Ramipril wie das akute Nierenversagen, allergische Reaktionen, Hyponatriämie oder Blutbildveränderungen (Anämie, Neutropenie) traten in diesem Patientenkollektiv im untersuchten Zeitraum nicht auf. Auch ein Anstieg des Serum-Natriums wie in vorangegangenen Studien für Kinder und Erwachsene beschrieben, konnte bei den Patienten dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Von der ersten zur zweiten Langzeitblutdruckmessung wurde die mittlere Dosis für Ramipril bei den transplantierten Kindern und Jugendlichen von 2,6 (\pm 0,8) mg/m²KOF auf 3,5 (\pm 1,2) mg/m²KOF angehoben.

Mit steigender Dosis konnten zum Zeitpunkt der zweiten Messung auch signifikant mehr unerwünschte Ereignisse festgestellt werden. Für Husten, Hyperkaliämie und Kreislaufschwierigkeiten kam es zu einem Anstieg um 11,8%, für gastrointestinale Probleme sogar um 17,6%.

Auffällig war, dass in der Gruppe der transplantierten Kinder und Jugendlichen unerwünschte Ereignisse unter Ramipril signifikant häufiger auftraten, als bei den nichttransplantierten Kindern und Jugendlichen. Hier war Hyperkaliämie das am häufigsten auftretende unerwünschte Ereignis (14,8% (n=4)), gefolgt von Husten (3,7% (n=1)). Auch in dieser Gruppe traten Probleme unter der Behandlung mit steigender Ramiprildosis (3,7 (\pm 1,7) mg/m²KOF initial, 3,9 (\pm 1,8) mg/m²KOF in der Folgemessung) deutlich häufiger auf. Der Anteil der Patienten mit Hyperkaliämie lag zum Zeitpunkt der zweiten Messung bei 18,5% (n=6).

Deutlich wird der Unterschied zwischen den beiden Gruppen besonders im Anteil der Patienten, bei denen die Ramiprildosis im Laufe der Behandlung reduziert bzw. ganz abgesetzt werden musste. In der Gruppe der Transplantierten war dies bei 17,7% (n=3), bzw. 11,8% (n=2) der Patienten der Fall. Bei den nicht Transplantierten lag dieser Anteil nur bei jeweils 7,4% (n=2).

Die in der ESCAPE-Studie veröffentlichten Zahlen bezüglich unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit Ramipril, bezogen sich auf Fälle, in denen die

Diskussion

Nebenwirkungen so stark ausgeprägt waren, dass Ramipril abgesetzt werden musste [149]. In der hier vorliegenden Untersuchung wurden unabhängig vom Grad der Ausprägung, alle von den Patienten angegebenen Ereignisse erfasst. Die Daten wurden retrospektiv aus den Patientenakten erhoben und es war z.T. nicht nachweisbar, ob beispielsweise ein dokumentierter Husten tatsächlich auf die Behandlung mit Ramipril zurück zu führen war, oder ob eine andere Ätiologie vorlag. Dies gilt sowohl für die Gruppe der transplantierten Kinder und Jugendlichen, als auch für die nichttransplantierten.

Medikamente, die renal eliminiert werden, müssen bei eingeschränkter Nierenfunktion an die noch vorhandene Nierenfunktion angepasst werden. Dazu gehören auch die ACE-Hemmer. Die Einstellung der optimalen Dosierung ist erschwert. Die Patienten dieser Studie erhielten, im Verhältnis zu ihrer z.T. deutlich verminderten glomerulären Filtrationsrate, relativ hohe Ramiprildosen. Dies wäre eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen dieser Studie und den bisher erhaltenen Daten bezüglich unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit ACE-Hemmern.

Die nierentransplantierten Patienten werden in regelmäßigen, zeitnahen Abständen in der nephrologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik vorstellig. Bei diesen Kontrollterminen wird stets das Befinden der Patienten erfragt und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Möglicherweise entwickeln Eltern von nierentransplantierten Kindern mit einer z.T. sehr langen Krankengeschichte eine höhere Aufmerksamkeit und Sensibilität für Veränderungen im Gesundheitszustand ihrer Kinder als die Eltern gesunder Kinder. Dies könnte die in dieser Studie beschriebene Häufigkeit der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit Ramipril mit erklären.

5.4 Fazit

Insbesondere bei nierentransplantierten Kindern ist eine gute Blutdruckeinstellung für die Prognose von Transplantat- und Patientenüberleben essentiell.

Bei einem Großteil der nierentransplantierten Patienten, die in der nephrologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik Marburg betreut werden, konnte eine Absenkung des Blutdrucks in den Normbereich erzielt werden.

Diskussion

Die Patienten, deren Blutdruckeinstellung sich im Verlauf des Untersuchungszeitraumes signifikant verbesserte, wurden antihypertensiv mit Ramipril behandelt. Nun stellt sich die Frage, ob die gewonnene Blutdruckabsenkung das vergleichsweise häufige Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter der Behandlung mit Ramipril rechtfertigt.

In dieser Studie berichteten die Patienten, die Ramipril erhielten, im Vergleich zu vorangegangenen Studien mit ACE-Hemmern, deutlich häufiger über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dieser Behandlung. Mögliche Ursachen für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen dieser Untersuchung und der Literatur sind zum einen die im Vergleich zur teilweise deutlich eingeschränkten Nierenfunktion hohen Ramiprildosen. Zum anderen zeigen sich hierin auch die Schwächen des retrospektiv angelegten Studiendesigns: Die Ätiologie der von den Patienten angegebenen unerwünschten Wirkungen lässt sich retrospektiv nicht mehr sicher klären. Vorherrschend waren Husten, Hyperkaliämie und gastrointestinale Beschwerden. Jedoch waren diese Symptome nur bei zwei Patienten so stark ausgeprägt, dass die Behandlung mit Ramipril unterbrochen werden musste. Bei drei Patienten konnte eine (zeitweise) Reduktion der Dosierung eine Verbesserung der Symptomatik erbringen. Um das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei nierentransplantierten Kindern unter der Behandlung mit Ramipril genauer beurteilen zu können, wäre jedoch eine placebokontrollierte, randomisierte und doppelblinde prospektive Studie besser geeignet.

Aus den Ergebnissen dieser Studie ist ersichtlich, dass Ramipril insbesondere bei Patienten mit besonders stark ausgeprägter Hypertonie eingesetzt wurde. In dieser Patientengruppe wurde eine Absenkung des Blutdrucks in den Normbereich bei 26,9% (standardisiert nach Körpergröße) der Kinder und Jugendlichen erreicht. Außerdem konnte das Ausmaß der Proteinurie deutlich gesenkt werden. Trotz der medikamentösen Behandlung (mit Ramipril), persistierte die Hypertonie bei einem Teil der Patienten. Möglicherweise wurde bei diesen Patienten das antihypertensive Potential des ACE-Hemmers nicht voll ausgenutzt.

In der Patientengruppe, die kein Ramipril erhielt, blieb der Blutdruck im Zeitraum von der ersten zur zweiten ausgewerteten Langzeitblutdruckmessung, trotz vermehrten Einsatzes alternativer Antihypertensiva, bzw. steigender Dosierung, nahezu unverändert. Dies kann mit dem immer noch sehr zurückhaltenden Einsatz von ACE-

Diskussion

Hemmern bei nierentransplantierten Patienten zusammen hängen. Möglicherweise wäre die Hypertonie bei diesen Patienten durch eine frühe Behandlung mit Ramipril besser zu kontrollieren.

Aufgrund dieser Ergebnisse und der großen Bedeutung sowohl der Blutdruckeinstellung als auch des antiproteinurischen Effektes hinsichtlich Transplantatüberleben, Endorganschäden und Prognose bei nierentransplantierten Patienten, erscheint eine intensive antihypertensive Behandlung und der Einsatz von Ramipril bei entsprechender Indikation auch unter Inkaufnahme eventuell auftretender unerwünschter Ereignisse sinnvoll.

6. Zusammenfassung

Hintergrund:

50 bis 80% der nierentransplantierten Patienten entwickeln nach der Transplantation eine arterielle Hypertonie. Eine gute Blutdruckeinstellung ist für das Transplantatüberleben und somit für die Prognose der Patienten von großer Bedeutung.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war in erster Linie die Überprüfung der Blutdruckeinstellung bei einem nierentransplantierten Patientenkollektiv der Universitätskinderklinik Marburg. Die Daten sollten hinsichtlich der Effektivität der medikamentösen Therapie und des Auftretens unerwünschten Wirkungen untersucht werden. Insbesondere interessierte der ACE-Hemmer Ramipril.

Methodik:

In diese Studie wurden 32 nierentransplantierte und 27 nicht transplantierte Kinder und Jugendliche aufgenommen, die in den Jahren von 2000 bis 2005 in der nephrologischen Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik Marburg betreut wurden. Von den 32 nierentransplantierten Kindern wurden 17 Patienten mit dem ACE-Hemmer Ramipril behandelt, neun Patienten erhielten eine alternative antihypertensive Medikation. Aufgrund fehlender Daten mussten sechs Patienten von der Studie ausgeschlossen werden. Ausgewertet wurden mindestens zwei 24-Stunden-Blutdruckmessung sowie die biometrischen Daten, Laborergebnisse und Befunde der Echokardiographie zum Zeitpunkt dieser Messungen. Zusätzlich zur 24-Stunden-Blutdruckmessung wurden auch die Ergebnisse der Gelegenheitsmessungen aus der Ambulanz sowie die Durchschnittswerte der häuslichen Blutdruckmessung in die Auswertung mit einbezogen. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse (Art und Häufigkeit) unter der Behandlung mit Ramipril wurde erfasst und mit den Ergebnissen des nicht-transplantierten Patientenkollektives verglichen.

Die Auswertung der Ergebnisse der Langzeitblutdruckmessungen erfolgte mittels der zugehörigen SDS-Werte nach Alter (SDS age) und Körpergröße (SDS height). Aufgrund der Normalverteilung der SDS-Werte war eine intra- und interindividueller Vergleich der Blutdruckwerte möglich. Um die Schwere der Hypertonie abschätzen zu können, wurde ein Blutdruckscore erhoben, der sich aus der Höhe des Blutdrucks sowie der Anzahl und Dosis der eingesetzten antihypertensiven Medikamente zusammensetzte.

Zusammenfassung

Ergebnisse:

Für die Ramipril-Gruppe konnte eine signifikante Absenkung des Blutdrucks über den Untersuchungszeitraum hin beobachtet werden. Bei den Patienten, die antihypertensiv nicht mit Ramipril behandelt wurden, blieb der Blutdruck nahezu unverändert. Der Dippingstatus war sehr variabel und wenig reproduzierbar. Eine Verbesserung der Proteinurie konnte nur in der Ramiprilgruppe beobachtet werden. Der Blutdruckscore stieg von der ersten zur zweiten Messung signifikant an, was auf den vermehrten Einsatz und eine höhere Dosierung der Antihypertensiva zurück zu führen ist. In der ersten Messung lagen alle SDS-Werte (Age und Height) der Patienten der Ramipril-Gruppe tendenzmäßig über den SDS-Werten der Patientengruppe ohne Ramipril. Auffällig waren dabei z.T. signifikante Unterschiede zwischen der Standardisierung nach Alter und Körpergröße. Unerwünschte Ereignisse unter der Behandlung mit Ramipril traten bei den transplantierten Kindern signifikant häufiger auf, als bei den nichttransplantierten. Hierbei war die Anzahl der unerwünschten Ereignisse dosisabhängig. Vorherrschend waren Husten, Hyperkaliämie und gastrointestinale Beschwerden.

Schlussfolgerungen:

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass die 24-Stunden-Blutdruckmessung eine geeignete Methode zur Diagnosesicherung und Therapiekontrolle der Posttransplant-Hypertonie darstellt. Die normal verteilten SDS-Werte ermöglichen eine bessere Vergleichbarkeit. Dabei erscheint die Standardisierung nach der Körpergröße (SDS height) besonders aussagekräftig, da viele nierentransplantierte Patienten wachstumsretardiert sind.

Eine medikamentöse Absenkung des Blutdruckes in den mittleren Normbereich ist bei der Mehrzahl der transplantierten Patienten möglich. Der ACE-Hemmer Ramipril wurde vorwiegend bei Patienten mit besonders stark ausgeprägter Hypertonie eingesetzt. Die Kinder, die antihypertensiv mit Ramipril behandelt wurden, zeigten insgesamt ein besseres Ansprechen auf die medikamentöse Therapie unter Inkaufnahme von ACE-Hemmer-typischen Nebenwirkungen. Diese traten bei den transplantierten Kindern und Jugendlichen signifikant häufiger auf als in der Patientengruppe der nicht transplantierten Patienten. Um jedoch die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen unter der Behandlung mit Ramipril besser beurteilen zu können, empfiehlt es sich, eine placebokontrollierte, prospektive Studie durchzuführen.

Zusammenfassung

Der Einsatz von ACE-Hemmern in der Behandlung der arteriellen Hypertonie bei nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen erscheint sinnvoll und sollte auch bei Patienten mit einer weniger stark ausgeprägten Hypertonie frühzeitig erfolgen. Möglicherweise ist das volle antihypertensive und antiproteinurische Potential von Ramipril noch nicht ausgeschöpft.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AT ₁	Angiotensin 1
BMI	Body Mass Index
BP	Blood pressure
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAN	chronic allograft nephropathy
cm	Zentimeter
diast	Diastolisch
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	hour (Stunde)
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
m	männlich
MAD	Mittlerer Arterieller Druck
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
n.s.	nicht signifikant
NTx	Nierentransplantation
PTHTN	Postransplant-Hypertonie
RAS	Renin-Angiotensin-System
s	Sekunde
S _{Cr}	Serumkreatinin
SD	Standartabweichung
SDS	Standart Deviation Score
Std	Stunden

Abkürzungsverzeichnis

StdAbw	Standardabweichung
sys	Systolisch
TX	Transplantation
vgl.	vergleiche
w	weiblich
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1 Alterverteilung Gesamtkollektiv bei NTx.....	19
Abbildung 3-2 Alterverteilung Gesamtkollektiv initial	19
Abbildung 3-3 Alterverteilung Gesamtkollektiv end	19
Abbildung 3-4 Grunderkrankungen (erworben) gesamtes Patientenkollektiv	20
Abbildung 3-5 Grunderkrankungen (kongenital) gesamtes Patientenkollektiv	20
Abbildung 4-1 Gruppenvergleich mittlere Blutdruckwerte ABPM ($M_{\text{sys/diast Tag/Nacht/24h}}$)	38
Abbildung 4-2 Gruppenvergleich der SDS-Werte standardisiert nach Alter.....	44
Abbildung 4-3 Gruppenvergleich der SDS-Werte standardisiert nach Körpergröße....	44
Abbildung 4-4 Vergleich der Standardisierung nach Alter (Age) und Körpergröße (Height).....	45
Abbildung 4-5 Gruppenvergleich des systolischen und diastolischen Dippings	48
Abbildung 4-6 Gruppenvergleich des Blood pressure loads	50
Abbildung 4-7 Gruppenvergleich der mittleren Herzfrequenz	51
Abbildung 4-8 Gruppenvergleich mittlere Blutdruckwerte häusliche Blutdruckmessung	53
Abbildung 4-9 Gruppenvergleich mittlere Blutdruckwerte Ambulanzmessung.....	54
Abbildung 4-10 Gruppenvergleich SDS-Werte Ambulanzmessung.....	56
Abbildung 4-11 Vergleich Ambulanzmessung und häusliche Blutdruckmessung (mittlere Blutdruckwerte)	58
Abbildung 4-12 Vergleich ABPM und Ambulanzmessung (mittlere Blutdruckwerte).....	59
Abbildung 4-13 Vergleich SDS-Werte ABPM (nach Alter) und Ambulanzmessung ..	60
Abbildung 4-14 Vergleich SDS-Werte ABPM (nach Größe) und Ambulanzmessung	61
Abbildung 4-15 Gruppenvergleich Blutdruckscore	62
Abbildung 4-16 Korrelation mittlerer systolischen Blutdruckes über 24 Stunden (ABPM) mit glomerulären Filtrationsrate. Regressionsgerade für das gesamte Patientenkollektiv	63
Abbildung 4-17 Korrelation mittlerer diastolischer Blutdruckes über 24 Stunden (ABPM) mit glomerulären Filtrationsrate. Regressionsgerade für das gesamte Patientenkollektiv	63
Abbildung 4-18 LVH gesamtes Patientenkollektiv erste Messung.....	64
Abbildung 4-19 LVH gesamtes Patientenkollektiv zweite Messung.....	65
Abbildung 4-20 Gruppenvergleich glomeruläre Filtrationsrate	67
Abbildung 4-21 Anteil der Patienten mit erhöhten Kreatininwerten, erste Messung ..	68
Abbildung 4-22 Anteil der Patienten mit erhöhten Kreatininwerten, zweite Messung	68
Abbildung 4-23 Anteil der Patienten mit erhöhten Harnstoffwerten, erste Messung ...	70
Abbildung 4-24 Anteil der Patienten mit erhöhten Harnstoffwerten, zweite Messung	70
Abbildung 4-25 Anteil der Patienten mit erhöhten Kaliumwerten, erste Messung	71
Abbildung 4-26 Anteil der Patienten mit erhöhten Kaliumwerten, zweite Messung....	72
Abbildung 4-27 Gruppenvergleich: Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter der Behandlung mit Ramipril	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1 Häufigkeiten der eingesetzten Antihypertensiva..... 21
Tabelle 3-2 Häufigkeiten der eingesetzten Immunsuppressiva 21
Tabelle 3-3 Deskriptive Statistik: Patienten mit Ramipril..... 22
Tabelle 3-4 Deskriptive Statistik: Patienten ohne Ramipril 22
Tabelle 3-5 Linksventrikuläre Hypertrophie - Punktescore..... 28
Tabelle 4-1 Biometrische Daten (SDS) gesamtes Patientenkollektiv 35
Tabelle 4-2 Biometrischen Daten (SDS) der Patientengruppen 35
Tabelle 4-3 Mittlerer Blutdruckwert gesamtes Patientenkollektiv 37
Tabelle 4-4 Mittlerer Blutdruck Patientengruppen 37
Tabelle 4-5 Ramiprilgruppe: p-Wert-Vergleich initial – end. 40
Tabelle 4-6 Patienten ohne Ramipril: p-Wert-Vergleich initial - end 40
Tabelle 4-7 SDS-Werte (Age und Height) gesamtes Patientenkollektiv..... 41
Tabelle 4-8 SDS-Werte (Age und Height) Patientengruppen..... 42
Tabelle 4-9 Blood pressure load Ramiprilgruppe 49
Tabelle 4-10 Blood pressure load Patienten ohne Ramipril 49
Tabelle 4-11 SDS-Werte Ambulanzmessung gesamtes Patientenkollektiv 57
Tabelle 4-12 SDS-Werte Ambulanzmessung Patientengruppen 57
Tabelle 4-13 LVH gesamtes Patientenkollektiv 64
Tabelle 4-14 LVH transplantierte Patienten unter Ramipril..... 65
Tabelle 4-15 LVH transplantierte Patienten ohne Ramipril 65
Tabelle 4-16 Weitere Laborparameter gesamtes Patientenkollektiv 74
Tabelle 4-17 Weitere Laborparameter Patientengruppen 75

Literaturverzeichnis

- [1] Adamczak M, Zeier M, Dikow R, Ritz E. Kidney and hypertension. *Kidney Int* 2002; 80: 62-67
- [2] Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69 (7): 1175-1180
- [3] Al Akash SI, Ettenger RB, Kidney transplantation in children. In: Danovitch GM, ed. *Handbook of Kidney Transplantation*, 3rd Edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2001: 332-364
- [4] Bald M, Rascher W. 24-h-Langzeitblutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1994; 142: 57-62
- [5] Baluarte HJ, Gruskin AB, Ingelfinger JR, Stablein D, Tejani A. Analysis of hypertension in children post renal transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol* 1994;8: 570-573
- [6] Barkis GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Herbert L, Agarwal R, Catanzaro D. ACE-inhibition or angiotensin receptor blockade: Impact on potassium in renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 2084-2092
- [7] Baumgart P, Reinbach R, Akbulut T, Walger P, Thiel M, Eiff M, von Rahn KH. Sprechstundenblutdruck, Heimblutdruck, Ergometer-Blutdruck und 24-Stunden-Blutdruck. *Dtsch med Wschr* 1990; 115: 643-647
- [8] Baumgart P, Walger P, Gemen S, Eiff M von, Raidt H, Rahn KH. Blood pressure elevation durin the nigh in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. *Nephron* 1991; 57: 293-298
- [9] Baumgart P, Walger P, Jürgens U, Rahn KH. Reference data for ambulatory blood pressure monitoring: what results are equivalent to the established limits of office blood pressure? *Klin Wschr* 1990; 68: 723-727
- [10] Belsha CW, Wells TG, McNiece KL, Seib PM, Plummer JK, Berry PL. Influence of diurnal blood pressure variations on target organ abnormalities in adolescents with mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11(4 Pt 1): 410-417
- [11] Bianchi G, Guidi E, Rivolta W, Ponticelli C, Quarto di Palo F, Minetti L, Polli E. Hypertension in man with kidney transplant: role of familial versus other factors. *Nephron* 1985; 41: 14-21
- [12] Block GA, Port FK. Re-Evaluation of Risks associated with Hyperphosphataemia and Hyperparathyroidism in Dialysis Patiens: Recommendations for a Change in Management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-1237

Literaturverzeichnis

- [13] Broyer M, Guest G, Gagndoux MF, Beurton D. Hypertension following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 16-21
- [14] Buck M. Amiodipine Use in Pediatric Hypertension. *Pediatr Pharmacotherapy* 2003;9: No 7
- [15] Bukalew VM. Pathophysiology of progressive renal failure. *South Med J* 1994; 87: 1028-1033
- [16] Bullington N, Kartel J, Khoury P, Mitsnefes M. Left ventricular hypertrophy in pediatric kidney transplant recipients: long-term follow-up study. *Pediatr Transplant* 2006; 10(7): 811-815
- [17] Burke GL, Arcilla RA, Culpepper WS, Webber LS, Chiang YK, Berenson GS. Blood pressure and echocardiographic measures in children: the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1987; 75 (1): 106-114
- [18] Calzolari A, Giordano U, Matteucci M, Pastore E, Turchetta A, Rizzoni G, Alpert B. Hypertension in Young Patients after Renal Transplantation. *Am J Hypertens* 1998; 11: 497-501
- [19] Cecka JM, The UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transplant* 2002; 1-20
- [20] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertens* 2003; 24: 1206-1252
- [21] Cole T. J.: The LMS method for constructing normalized growth standards. *European Journal of Clinical Nutrition*. 44: 45 – 60, 1990.
- [22] Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left hypertrophy in children and adolescent with essential hypertension. *Circulation* 1998;97 (19): 1907-1911
- [23] De Man SA, Andre JL, Bachmann H et al. Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies. *J Hypertens* 1991; 9: 109-114
- [24] Deutsche Hochdruckliga: Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. AWMF online 2003 (Reg-Nr. 046/001): URL: <http://leitlinien.net/>. Stand 19.06.2007
- [25] Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N et al. Effects of Once-Daily Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Calcium Channel Blockade-Based Antihypertensive Treatment Regimens on Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Filling in Hypertension: The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluation Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) Trial. *J Am Heart Ass* 2001; 104: 1248-1254.
- [26] Diaz LN, Garin EH. Comparison of ambulatory blood pressure and Task Force criteria to identify pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (4): 554-558

Literaturverzeichnis

- [27] Dursun H, Bayazit AK, Cengiz N, Seydaoglu G, Buyukcelik M, Soran M, Noyan A, Anarat A. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with a solitary kidney. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (4): 559-564
- [28] Ellis D, Vats A, Moritz ML, Reitz S, Grosso MJ, Janosky JE. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003; 143: 89-97
- [29] El-Mekresh M, Osman Y, Ali- El-Dein B, El-Diasty T, Ghoneim MA. Urological complications after living-donor renal transplantation. *BJU Int* 2001;87: 295-306
- [30] Filho MZ, Furtado PS, Barroso Jr. U, Pugas C, D'Avila C, Souza G. Kidney Transplantation in children :A 50-Case Experience. *International Braz J Urol* 2005; 31 (6): 558-561
- [31] First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 30-36
- [32] Flynn JT. Efficacy an safety of prolonged amlodipine treatment in hypertensive children. *Pediatric nephrology: J Int Pediatr Nephrol Ass* 2005; 20: 631- 635
- [33] Flynn T. Pediatric use of antihypertensive medications: much more to learn. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62: 314-328
- [34] Flynn JT, Daniels SR. Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents. *J Pediatr* 2006; 146: 746-754
- [35] Flynn JT, Newberger JW, Daniels SR, Sanders SP, Portman RJ, Hogg RJ, Saul JP. A randomized, placebo- controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *J Pediatr* 2004; 145: 353- 359
- [36] Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE. Treatment of hypertensive children with amlodipine. *American Journal of Hypertension: J Am Soc Nephrol* 2000; 13: 1061-1066
- [37] Foley RN, Parfey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1720-25
- [38] Fox KM: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788
- [39] Franscini LMD, Von Vigier RO, Pfister R, Casaulta-Aebischer C, Fossali E, Bianchetti. Effectiveness and safety of the aniotensin II antagonist irbesartan in children with chronic kidney diseases. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1057-1063
- [40] Gavrilovici C, Goldsmith DJA, Reid C, Gubeth- Tatomir P, Covic A. What ist the role of ambulatory BP monitoring in pediatric nephrology? *J Nephrol* 2004; 17: 642-655

Literaturverzeichnis

- [41] Gellermann J, Kraft S, Ehrich J. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in young children. *Pediatric Nephrol* 1997; 11: 707-710
- [42] Ghosh JR, Bandyopadhyay AR. Comparative evaluation of obesity measures: relationship with blood pressures and hypertension. *Singapore Med J* 2007; 48: 232-235
- [43] Goldsteiner H, Geiger H, Hayn H, Kotlan P, Luiskandl A, Mair N, Mayer E, Pilz H. 24-Stunden Blutdruckmonitoring (ABPM) in der Praxis: Therapiesicherheit von FosiComp[®] bei Patienten mit essentieller Hypertonie. *Journal für Hypertonie* 2000; 4: 52-57
- [44] Graves JW, Althaf MM. Utility of ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2006; 26: 1640-1652
- [45] Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramer R, Winkelmayr WC, Curhan GC, Oberbauer R. Angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 889-999
- [46] Hochegger K, Rosenkranz AR. Hypertonie nach Nierentransplantation – Inzidenz, Pathogenese und Therapie. *Journal für Hypertonie* 2005; 9(4): 10-14
- [47] Hornsby JL, Mongan PF, Taylor AT, Treiber FA. “White coat”-hypertension in children. *J Fam Pract* 1991; 33 (6): 617-623
- [48] Humar A, Arrazola L, Mauer M, Matas AJ, Najarian JS. Kidney transplantation in young children: should there be a minimum age? *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 941-945
- [49] Ingelfinger JA, Brewer ED. Pediatric post-transplant-hypertension: a review of current standards of care. *Child Nephrol Urol* 1992;12: 139-146
- [50] Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of non diabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87
- [51] Johnstone LM, Jones CL, Grigg LE et al. Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 998-1006
- [52] Kahn IA, Gajaria M, Stephens D, Balfe JW. Ambulatory blood pressure monitoring in children: a large center's experience. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(8-9): 802-805
- [53] Kamper AL, Strandgaard S, Leyssac P. Effect of enalapril on the progression of chronic renal failure: A randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 1992 ; 5: 423-430
- [54] Kasiske BL. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol*. 2000;20 (2): 176.187

Literaturverzeichnis

- [55] Kasiske BL, Vazquez MA, Recommendations for the Outpatient Surveillance of Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11:1-86
- [56] Kitzmueller E, Vecsei A, Pichler J et al. Changes of blood pressure and left ventricular mass in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1385-1389
- [57] Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996; 334 (1): 13-18
- [58] Klare B, Montoya CR, Griebel M et al. Verbessertes Patienten- und Transplantat-überleben nach Nierentransplantation im Kindesalter mit meist normaler Endgröße bei 20-jähriger Steroid-freier Immunsuppression. *Tx Med* 2004; 16: 178-187
- [59] Koshy S, MacCarthy C, Luthra S, Gajaria M, Geary D. Ambulatory blood pressure monitoring: mean blood pressure and blood pressure load. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(10): 1484-1486
- [60] Krmar RT, Berg UB. Long-Term Reproducibility of Routine Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Stable Pediatric Renal Transplant Recipients. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1408-1414
- [61] Kromeyer-Hauschild K., Wabitsch M., Kunze D. et al.: Perzentile für den Body-mass Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001;149: 807-818
- [62] Krull F, Ehrlich JHH, Offner G, Froede K, Buck T. Ambulante 24-h-Blutdruckmessung bei gesunden Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1994; 142: 110-117
- [63] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913
- [64] Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462
- [65] Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004- 1010
- [66] Lingens N, Dobos E, Witte K, Busch C, Lemmer B, Klaus G, Schäfer K. Twenty- four- hour ambulatory blood pressure profiles in pediatric patients after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 23- 26

Literaturverzeichnis

- [67] Lingens N, Soergel M, Loirat C, Busch C, Schärer K. Ambulatory blood pressure monitoring in pediatric patients treated by regular hemodialysis and peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 167-173
- [68] Lipkin GW, Tucker E, Giles M, Raine AE. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in cyclosporin- and non-cyclosporin-treated renal transplant recipients. *J Hypertens* 1993; 11 (4): 439-442
- [69] Litwin M. Arterial hypertension as a complication and risk factor of progression of chronic renal failure in children. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2003; 15(87): 296-301
- [70] Liu M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mizuno M, Yuzawa Y, Watanabe M, Toriyama T, Kawahara H, Matsuo S. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (3): 563-569
- [71] Loirat C, Ehrich JHH, Geerlings W, Jones EHP, et al. Report of management of renal failure in children in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(1): 26-40
- [72] Lurbe E, Cremades B, Rodriguez C, Torro MI, Alvarez V, Redon J. Factors Related to Quality of Ambulatory Blood Pressure Monitoring in a Pediatric Population. *Am J Hypertens* 1999; 12: 929-933
- [73] Lurbe E, Redon J. Reproducibility and validity of ambulatory blood pressure monitoring in children. *Am J Hypertens* 2002; 15: 69-73
- [74] Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347 (11): 797-805
- [75] Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertens* 2005; 45 (4): 493-398
- [76] Matsuoka S, Awazu M: Masked hypertension in children and young adults. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 651-654
- [77] Matteucci MC, Giordano U, Calzolare A, Turchetta A, Santilli A, Rizzoni G. Left ventricular hypertrophy, treadmill tests, and 24-hour blood pressure in pediatric transplant patients. *Kidney Int* 1999; 56 (4): 1566-1570
- [78] McGlothlin KR, Wyatt RJ, Ault BH, Hastings MC, Rogers T, DiSessa T, Jones DP. Predominance of nocturnal hypertension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Transplant* 2006; 10 (5): 558-564
- [79] Mehrabi A, Kashfi A, Tönshoff B, Feneberg R, Mehls O et al. Long-term results of paediatric kidney transplantation at the University of Heidelberg: a 35 year single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (4): 69-74

Literaturverzeichnis

- [80] Meier-Kriesche H, Ojo AO, Arndorfer JA, Port FK, Magee JC, Leichtman AB, et al.: Recipient age as an independent risk factor for chronic renal allograft failure. *Transplant Proc.* 2001; 33: 1113-1114
- [81] Mitsnefes MM, Ho PL, Mcenery PT. Hypertension and Progression of Chronic Renal Insufficiency in Children: A Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2618- 2622.
- [82] Mitsnefes MM, Kimball TR, Daniels SR. Office and ambulatory blood pressure elevation in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (2): 145-149
- [83] Mitsnefes MM, Schwartz SM, Daniels SR, et al. Changes in left ventricular mass index in children and adolescents after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5(4): 279- 284
- [84] Morgan H, Khan I, Hashmi A, Hebert D, Mc. Cridle B. Ambulatory blood pressure monitoring after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 843- 847
- [85] Maschio G, Alberti D, Janin G et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 223: 939-945
- [86] Mosteller RD. Simplifies calculations of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098
- [87] Mule G, Nardi E, Andronico G, Cottone S, Raspanti F, Piazza G, Volpe V, Ferrara D, Cerasola G. Relationships between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Press Monit* 2001; 6 (3): 115-123
- [88] National High Blood Pressure Education Programm (NHBPEP) Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatr* 2004; 114: 555-576
- [89] Noris M, Mister M, Pezzotta A et al. ACE inhibition limits chronic injury of kidney transplant even with treatment started when lesions are established. *Kidney Int* 2003; 64: 2253- 2261
- [90] Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F. Advanced Coronary Carotid Arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106:100-105
- [91] Opelz G, Döhler B for the Collaborative Transplant Study. Improved Long-Term Outcomes After Renal Transplantation Associated with Blood Pressure Control. *Am J Transplant* 2005; 5: 2725-2731

Literaturverzeichnis

- [92] Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998; 53: 217-222
- [93] Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Döhler B. No Improvement of Patient or Graft Survival in Transplant Recipients Treated with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers: A Collaborative Transplant Study Report. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3257- 3262
- [94] Palmieri V, Deveux RB. Angiotensin converting enzyme inhibition and dihydropyridine calcium channel blockade in the treatment of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension. *Minerva Cardioangiologica* 2002; 50(3): 169-174
- [95] Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;1: 1175-1179
- [96] Portman RJ, Yetman RJ. Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 367-76
- [97] Portman RJ, Yetmann RJ, West MS. Efficacy of 24-h ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 1991; 118 (6): 842-849
- [98] Racki S. Hypertension after kidney transplantation. *Lijec Vjesnik* 2006; 128 (11-12): 373-378
- [99] Ramawamy P, Lytrivi ID, Paul C, Golden M, Kupferman JC. Regression of left ventricular hypertrophy in children with antihypertensive therapy. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(1): 141-143
- [100] Rees L, Rukshana S, Hutchinson C, Fernando ON, Trompeter RS. Long-Term Outcome of Paediatric Renal Transplantation: Follow-Up of 300 Children from 1973 to 2000. *Nephron Clin Pract* 2007; 105: 68-76
- [101] Reichert H, Hoffmann W. Erfahrungen mit ambulanter Langzeit-Blutdruckmessung im Kindes- und Jugendalter. *Pediatr* 1990; 202: 408-412
- [102] Reichert H, Lindinger A, Frey O, Mortzeck J, Kiefer J, Busch C, Hoffmann W. Ambulatory blood pressure monitoring in healthy schoolchildren. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 282-6
- [103] Revermann T, Soergel M, Hellinger A, Klaus G. Stimulated cortisol secretion is not correlated with prednisone dose or with steroid side-effects in children after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 288-294
- [104] Ritz E. Minor renal dysfunction: an emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart* 2003; 89: 963-64
- [105] Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Renuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies: Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of

Literaturverzeichnis

- 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kid Dis* 2000; 35: 1155-1165
- [106] Schäfer F, Mehls O. Hypertension in chronic kidney disease. *Pediatric Hypertension*. Edited by Portmann RJ, Sorof JM, Ingelfinger JR, Totowa NJ, Humana Press 2004
- [107] Schäfer K. Hypertension in children and adolescents. *Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation: a continuously updated textbook*, edited by Malluche HH, Sawaya BP, Hakim RM, Sayegh MH, Deisenhofen, Dustri-Verlag 1999; chap 1-25: 1-28
- [108] Schleiffer T, Klooker P, Brass H. Langzeit-Blutdruckmessung bei chronischer Niereninsuffizienz, Hämodialyse und Nierentransplantation. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1993;11: 609-616
- [109] Schmitt J et al. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate bei Kindern und Jugendlichen: Alternative Methoden zur Inulin-Clearance und der Einfluss der laborchemischen Untersuchungsmethoden. Inaugural-Dissertation, 2004
- [110] Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatr* 1976; 2: 259-23
- [111] Sebastian JL, Mc Kinney WP, Kaufmann J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and cough: Prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest* 1991; 99: 36-39
- [112] Seeman T. Hypertension after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2007; pubmed: published online 23 October 2007, ahead of print
- [113] Seeman T, Palyzova D, Dusek J, Janda J. Reduced nocturnal blood pressure dip and sustained nighttime hypertension are specific markers of secondary hypertension. *J Pediatr* 2005; 147: 366-371
- [114] Seeman T, Simkova E, Kreisinger J, Vondrak K et al. Control of hypertension in children after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 316-322
- [115] Seeman T, Simkova E, Kreisinger J, Vondrak K et al. Reduction of proteinuria during intensified antihypertensive therapy in children after renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39(10): 3150-3152
- [116] Sinaiko AR, Gomez-Marin O, Prineas RJ. Prevalence of "significant" hypertension in junior high school-aged children: the Children and Adolescent Blood Pressure Program. *J Pediatr* 1989; 144 (4 Pt 1): 664-669
- [117] Sinaiko AR. Pharmacologic management of childhood hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40 (1): 195-212
- [118] Sinaiko AR. Treatment of Hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8 (5): 603-609

Literaturverzeichnis

- [119] Soergel M, Kirchstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, Krull R, Reichert H, Reusz GS, Rascher W. Twenty-four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: A multicenter trial including 1147 subjekts. *J Pediatr* 1997; 130 (2): 178-184
- [120] Soergel M, Maisin A, Azancot-Bénisty A, Loirat C. Ambulante Blutdruckmessung bei nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen. *Z Kardiol* 1992; 81 (2): 67-70
- [121] Soergel M, Verho M, Wühl E, Gellermann J, Teichert L, Scharer K. Effect of Ramipril on ambulatory blood pressure and albuminuria in renal hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 113-118
- [122] Sorof JM. Ambulatory blood pressure monitoring in pediatric end-stage renal disease: chronic dialysis and transplantation. *Blood Press Monit* 1999; 4 (3-4): 171-174
- [123] Sorof JM. White coat hypertension in children. *Blood Press Monit* 2000; 5 (4): 197-202
- [124] Sorof JM, Cardwell G, Franko K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertens* 2002; 39 (4): 903-908
- [125] Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ: Overweight ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatr* 2004;113 : 475-482
- [126] Sorof JM, Poffenbarger T, Franko K, Portman R. Evaluation of white coat hypertension in children: importance of the definitions of normal ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 15: 855-860
- [127] Sorof JM, Poffenbarger T, Portman R. Abnormal 24-hour blood pressure patterns in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 681-686
- [128] Sorof JM, Portman RJ. Ambulatory blood pressure monitoring in the pediatric patient. *J Pediatr* 2000; 136 (5): 578-586
- [129] Sorof JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. *J Pediatr* 2000; 137 (4): 493-497
- [130] Sorof JM, Sullivan EK, Tejani A, Portman RJ. Antihypertensive medication and renal allograft failure: A North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study report. *J AM Soc Nephrol* 1999;10: 1324-1330
- [131] Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redon J, Verdecchia P. Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Task Force II: Blood pressure

Literaturverzeichnis

- measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001; 6(6): 335-370
- [132] Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, Wilson DJ, Schwartz LL et al. Cyclosporine-induced hypertension after renal transplantation. *Mayo Clinic Proceedings* 1994; 69: 1182-1193
- [133] The Gisen Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863
- [134] Toprak A, Koc M, Tezcan H, Ozener IC, Oktay A, Akoglu E. Night-time blood pressure load is associated with higher left ventricular mass index in renal transplant recipients. *J Hum Hypertens* 2003; 17 (4): 239-244
- [135] Trieber FA, Mc Caffrey F, Pflieger K, Raunikaar RA, Strong WB, Davis H. Determinants of left ventricular mass in normotensive children. *Am J Hypertens* 1993; 6 (6 Pt 1): 505-513
- [136] Verdicchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536
- [137] van der Schaaf MR, Hene RJ, Floor M, Blankenstijn PJ, Koomans HA. Hypertension after renal transplantation. Calcium channel or converting enzyme blockade? *Hypertens* 1995; 25: 77-81
- [138] von Vigier RO, Francini LM, Pfister R, Casaulta Aebischer C. Antihypertensive efficacy of amlodipine in children with chronic kidney diseases. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 387- 391
- [139] Von Vigier RO, Zberg PM, Teuffel O, Bianchetti MG. Preliminary experience with the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in chronic kidney disease. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 590-593
- [140] Watschinger B. Niere und Hypertonie. *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2003; 10 (6): 34-35
- [141] Webb NJ, Johnson R, Postlethwait R. Renal transplantation. *Arch Dis Child* 2003; 88:844-847
- [142] Wells T, Frame V, Soffer B, et al. A double-blind, placebo controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *The J Clin Pharmacol* 2002; 42: 870-880
- [143] Wesson DE. Hypertension and the kidney. *Curr Hypertens Rep.* 2001; 3(6): 511-516
- [144] Whincup P, Cook D, Shaper A. Blood pressure measurement in children: the importance of cuff bladder size. *J Hypertens* 1989; 7:845-850

Literaturverzeichnis

- [145] White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac funktion in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989; 118(4): 782-795
- [146] White WB, Schulman P, McCabe EJ, Dey HM. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac funktion in patients with hypertension. *Jama* 1989; 261 (6): 873-877
- [147] Whitworth JA. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/Internation Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-1992
- [148] Wühl E, Hadtstein C, Mehls O, Schaefer F, Escape Trial Group. Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in chilren with chronic renal failure. *Pediatr Res* 2004; 55(3): 492-497
- [149] Wühl E, Mehl O, Schaefer F, ESCAPE Trial Group. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 66: 768-776
- [150] Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20(10): 1995-2007
- [151] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagnais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153
- [152] Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup Dm, Long CR, Bailey KR, Wiltgen CM, Carlson CA. Blood pressure load – a better determinant of hypertension. *Mayo Clin Pros* 1988; 63 (11): 1085-1091
- [153] Zerati Filho M, Furtado PS, Barroso U Jr, Pugas CM, D’Avila C, Souza GF. Kidney transplantation in children: a 50-case experience. *Int Braz J Urol.* 2005; 31 (6): 558-61
- [154] Zindel E. Überprüfung der Blutdruckeinstellung mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung bei Kindern mit arterieller Hypertonie. Inaugural-Dissertation, 2007
- [155] Zurowska A, Balasz I, Zagodzoon I, Marczak F. Hypertension in children with chronic renal failure. *Polski Merkurisuz Lekarski* 2000; 8(46): 259-260
- [156] Zweiker R. Ambulantes Blutdruckmonitoring. *Journal für Hypertonie* 2000; 4: 7-13

Literaturverzeichnis

- [157] Zwibauer K, Wabitsch M, Relativer Body-mass-Index (BMI) zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Empfehlung der European Childhood Obesity Group. Monatsschrift Kinderheilkunde 1997; 145: 1312-1318



Philipps-Universität Marburg
Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



K K F P
**KOORDINIERUNGSSTELLE KLINISCHE
FORSCHUNG IN DER PÄDIATRIE**

Zentrum f. Kinder und Jugendmedizin

Z. f. Kinder- u. Jugendmedizin, Deutschhausstr. 12, D-35037 Marburg

Direktor:

Prof. Dr. H. W. Seyberth

Hausanschrift: Deutschhausstraße 12, D-35037 Marburg
Postanschrift: Deutschhausstraße 12, D-35033 Marburg

(06421) 28-62621
(06421) 28-63131
KKFP (Tel.)
KKFP (Fax) kkfp@med.uni-marburg.de

e-mail: www.kkfp.net
Internet: www.uni-marburg.de/mzk
www.med.uni-marburg.de

Bearbeiter:

Datum:

24. März 2009

ELTERN – INFORMATION

Retrospektive Studie zur Untersuchung der medikamentösen Blutdruckeinstellung bei Kindern mit arterieller Hypertonie

Studienleiter: Prof. Dr. Günter Klaus

Liebe Eltern,

wegen des bei Ihrem Kind bekannten Bluthochdrucks ist Ihr Kind für eine Studie ausgewählt worden, in der die Qualität der medikamentösen Blutdruckeinstellung bei Kindern untersucht werden soll.

Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bei Erwachsenen ist die richtige Einstellung des Blutdrucks mit Medikamenten gut untersucht und dokumentiert. Leider lassen sich diese Ergebnisse nicht immer ohne weiteres auf Kinder übertragen, weil sich der Blutdruck mit dem Wachstum ändert. Für Kinder und Jugendliche gibt es bis jetzt nur wenige Studien, die sich mit der medikamentösen Behandlung des Bluthochdrucks und deren Nebenwirkungen befassen.

Eine gute Einstellung des Blutdrucks ist aber insbesondere bei Kindern sehr wichtig, um mögliche spätere Schäden an verschiedenen Organen zu vermeiden.

Auch Ihr Kind wird mit Blutdruck senkenden Medikamenten behandelt. Die Blutdruckeinstellung wurde und wird mit regelmäßigen Messungen zu Hause und in bestimmten Zeitabständen auch mit der 24-Stunden-Blutdruckmessung kontrolliert.

Um festzustellen, wie gut die medikamentöse Blutdruckeinstellung bei den Patienten der Universitäts-Kinderklinik Marburg ist, und welche Nebenwirkungen bei der Therapie auftreten, sollen nun rückblickend die Blutdruckmessungen der letzten Jahre ausgewertet werden. Neue Messungen werden für diese Studie nicht durchgeführt.

Anhang

Was passiert, wenn Sie nicht wollen, dass Ihr Kind an der Studie teilnimmt?

Es entstehen keinerlei Nachteile für Sie oder Ihr Kind, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten. Ihr Kind wird weiterhin die gleiche Behandlung erhalten.

Wer wird wissen, dass Ihr Kind an der Studie teilnimmt?

Während der Studie werden die Ergebnisse der Blutdruckmessungen sowie verschiedene Laborwerte und medizinische Befunde aus der Krankenakte Ihres Kindes entnommen. Die für die Studie wichtigen Daten werden von den in die Studie eingebundenen Untersuchern ohne Ihren Namen (anonymisiert) in einen speziellen Dokumentationsbogen eingetragen. Nur die direkt an der Studie beteiligten Untersucher haben Einsicht in diese Daten.

Die Daten aus den Dokumentationsbögen werden dann elektronisch mit dem Computer ausgewertet. Dabei darf der Name Ihres Kindes nicht bekannt werden, so dass auch in späteren Veröffentlichungen der Studie kein Rückschluss auf Ihr Kind möglich ist.

Wer hilft Ihnen, wenn Sie Fragen haben?

Wenn Sie noch weitere Fragen oder Probleme haben, könne Sie Ihre Ärztin / Ihren Arzt
Dr. unter der Telefonnummer 06421 / anrufen.

Lassen Sie sich ausreichend Zeit für die Entscheidung und stellen Sie alle Fragen, die für Ihr Verständnis wichtig sind.

Raum für ergänzende Hinweise und Kommentare des behandelnden Arztes:



Philipps-Universität Marburg
Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



Zentrum f. Kinder und Jugendmedizin

Z. f. Kinder- u. Jugendmedizin, Deutschhausstr. 12, D-35037 Marburg

**Einverständniserklärung zur
Teilnahme an der klinischen Studie
(Eltern/Erziehungsberechtigte)**

Direktor:

Prof. Dr. H. W. Seyberth

Hausanschrift: Deutschhausstraße 12, D-35037 Marburg

Postanschrift: Deutschhausstraße 12, D-35033 Marburg

(06421) 28-62621

(06421) 28-63131

KKFP (Tel.)

KKFP (Fax)

kkfp@med.uni-marburg.de

e-mail:

www.kkfp.net

Internet:

www.uni-marburg.de/mzk

www.med.uni-marburg.de

Bearbeiter:

Datum:

24. März 2009

Titel der Studie:

Retrospektive Studie zur Untersuchung der medikamentösen Blutdruckeinstellung bei Kindern mit arterieller Hypertonie

Studienleiter: Prof. Dr. Günter Klaus

Patient: _____ Geb.-Datum: _____ Patient-Nr.: _____
(Name, Vorname)

Ich bin durch den behandelnden Arzt über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden und hatte Gelegenheit, so lange Fragen zu stellen, bis ich alle Punkte verstanden habe. Die von mir gestellten Fragen wurden beantwortet. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Teilnahme meines Kindes an dieser klinischen Studie frei zu treffen.

Ich weiß, dass die Teilnahme meines Kindes an der Studie völlig freiwillig ist und dass ich diese Einverständniserklärung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass hieraus Nachteile für die weitere Behandlung meines Kindes entstehen.

Datenschutzerklärung

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Studie die Krankheitsdaten meines Kindes aufgezeichnet und zur Überprüfung an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben werden. Soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, bin ich mit deren Einsichtnahme durch die Behörden einverstanden.

Die Krankheitsdaten dürfen nur in anonymisierter Form weitergegeben werden und keine Kopien oder Abschriften von diesen personenbezogenen Daten hergestellt werden.

Auch im Falle einer Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie bleibt die Vertraulichkeit dieser personenbezogenen Daten gewährleistet.

Anhang

Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

Ich erkläre mich mit der Teilnahme meines Kindes an der genannten klinischen Studie einverstanden und stimme der Aufzeichnung der Krankheitsdaten sowie der Einsichtnahme in personenbezogene Daten in der oben beschriebenen Form zu.

Eine Kopie dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

(Ort, Datum)

(Unterschrift Eltern/Erziehungsberechtigte)

(Ort, Datum)

(Unterschrift Eltern/Erziehungsberechtigte)

Hiermit bestätige ich, dass ich das alleinige Sorgerecht für mein Kind besitze und keine zweite Unterschrift notwendig ist.

(Ort, Datum)

(Unterschrift Eltern/Erziehungsberechtigte)

Die Erziehungsberechtigten wurden von mir über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt.

Zusätzlich beantwortete Fragen:

(Ort, Datum)

(Unterschrift Prüfarzt)



Philipps-Universität Marburg
Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



Zentrum f. Kinder und Jugendmedizin

Z. f. Kinder- u. Jugendmedizin, Deutschhausstr. 12, D-35037 Marburg

Direktor:

Prof. Dr. H. W. Seyberth

Hausanschrift: Deutschhausstraße 12, D-35037 Marburg
Postanschrift: Deutschhausstraße 12, D-35033 Marburg

(06421) 28-62621
(06421) 28-63131
KKFP (Tel.)
KKFP (Fax) kkfp@med.uni-marburg.de

e-mail: www.kkfp.net
Internet: www.uni-marburg.de/mzk
www.med.uni-marburg.de

Bearbeiter:

Datum:

24. März 2009

PATIENTEN – INFORMATION

(ab 12 Jahren)

Retrospektive Studie zur Untersuchung der medikamentösen Blutdruckeinstellung bei Kindern mit arterieller Hypertonie

Studienleiter: Prof. Dr. Günter Klaus

Liebe/r _____,

Du leidest an Bluthochdruck und wirst deshalb mit Blutdruck senkenden Medikamenten behandelt. Deshalb wurdest Du jetzt für eine Studie ausgewählt, in der die Einstellung des Blutdrucks bei verschiedenen Kindern und Jugendlichen untersucht werden soll.

Was ist Bluthochdruck?

Bluthochdruck ist eine Krankheit, bei der dein Herz dein Blut zu schnell durch deinen Körper pumpt. Das kann der Grund dafür sein, dass es Dir manchmal nicht so gut geht. Deshalb nimmst Du Medikamente ein, die Deinen Blutdruck richtig einstellen sollen.

Damit man sieht, ob die Medizin gut wirkt, messen Deine Eltern regelmäßig zu Hause Deinen Blutdruck. Außerdem wurden bei Dir schon mehrere Langzeitblutdruckmessungen gemacht, die die Wirkung der Medizin noch besser zeigen.

Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bei Erwachsenen ist die richtige Einstellung des Blutdrucks mit Medikamenten gut untersucht. Leider lassen sich diese Ergebnisse nicht immer so einfach auf Kinder übertragen, weil sich der Blutdruck mit dem Wachstum ändert. Für Kinder und Jugendliche gibt es bis jetzt nur wenige Untersuchungen, die sich mit der medikamentösen Behandlung des Bluthochdrucks und deren Nebenwirkungen befassen.

Anhang

Vor allem bei Kindern ist es aber sehr wichtig, dass der Blutdruck gut eingestellt ist, damit es durch den hohen Blutdruck nicht später zu Schäden an anderen Organen kommt.

Deshalb wurde und wird auch bei Dir die Blutdruckeinstellung mit regelmäßigen Messungen zu Hause und in bestimmten Zeitabständen auch mit der 24-Stunden-Blutdruckmessung kontrolliert.

Um festzustellen, wie gut die Blutdruckeinstellung mit Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen ist und welche Nebenwirkungen dadurch auftreten können, wollen wir nun die bisher durchgeführten 24-Stunden-Blutdruckmessungen der letzten Jahre rückblickend auswerten. Neue Untersuchungen müssen dafür nicht durchgeführt werden.

In diese Untersuchung möchten wir auch die Messungen aufnehmen, die bisher bei Dir durchgeführt worden sind. Dafür brauchen wir aber Deine Einverständnis.

Was passiert, wenn Du nicht an der Studie teilnehmen willst?

Wenn Du Dich dafür entscheiden solltest, dass Du nicht an der Studie teilnehmen möchtest, entstehen daraus für Dich keinerlei Nachteile. Du wirst weiterhin genauso behandelt werden wie vorher.

Wer wird wissen, dass Du an der Studie teilnimmst?

Während der Studie werden die Ergebnisse der Blutdruckmessungen und verschiedene Laborwerte und medizinische Befunde aus Deiner Krankenakte entnommen. Die Untersucher tragen die wichtigen Daten dann ohne Deinen Namen (anonymisiert) in einen Bogen ein. Niemand außer den Untersuchern kann dabei Deine Daten lesen.

Die Daten aus den Dokumentationsbögen werden dann elektronisch mit dem Computer ausgewertet. Dein Name wird dabei nicht bekannt, so dass auch später niemand weiß, dass Du an der Studie teilgenommen hast.

Wer hilft Dir, wenn Du Fragen hast?

Wenn Du noch weitere Fragen oder Probleme hast, kannst Du Deine Ärztin / Deinen Arzt Dr. unter der Telefonnummer 06421 / anrufen.

Lass Dir ausreichend Zeit für die Entscheidung und stelle alle Fragen, die für Dein Verständnis wichtig sind.

Raum für ergänzende Hinweise und Kommentare des behandelnden Arztes:



Philipps-Universität Marburg
Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



Zentrum f. Kinder und Jugendmedizin

Z. f. Kinder- u. Jugendmedizin, Deutschhausstr. 12, D-35037 Marburg

Direktor:

Prof. Dr. H. W. Seyberth

Hausanschrift: Deutschhausstraße 12, D-35037 Marburg
Postanschrift: Deutschhausstraße 12, D-35033 Marburg

KKFP (Tel.) (06421) 28-62621
KKFP (Fax) (06421) 28-63131
kkfp@med.uni-marburg.de

e-mail: www.kkfp.net
Internet: www.uni-marburg.de/mzk
www.med.uni-marburg.de

Bearbeiter:

Datum: 24. März 2009

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

(Patientin/Patient, ab 12 Jahren)

Titel der Studie:

Retrospektive Studie zur Untersuchung der medikamentösen Blutdruckeinstellung bei Kindern mit arterieller Hypertonie

Studienleiter: Prof. Dr. Günter Klaus

Patient: _____ Geb.-Datum: _____ Patient-Nr.: _____
(Name, Vorname)

Der zuständige Arzt hat mit mir über die Studie gesprochen und mir die Ziele und die Bedeutung dieser Studie erklärt. Ich hatte Gelegenheit, so lange Fragen zu stellen, bis ich alle Punkte verstanden hatte. Die von mir gestellten Fragen wurden beantwortet. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Teilnahme an dieser klinischen Studie frei zu treffen.

Ich weiß, dass meine Teilnahme an der Studie völlig freiwillig ist und dass ich meine Meinung jederzeit und ohne Angabe von Gründen ändern kann, ohne dass mir hieraus Nachteile für meine weitere Behandlung entstehen.

Datenschutzerklärung

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Studie meine Krankheitsdaten aufgezeichnet und zur Überprüfung an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben werden. Soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, bin ich mit deren Einsichtnahme durch die Behörden einverstanden.

Meine Krankheitsdaten dürfen nur in anonymisierter Form weitergegeben werden und keine Kopien oder Abschriften von meinen personenbezogenen Daten hergestellt werden.

Auch im Falle einer Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie bleibt die Vertraulichkeit meiner personenbezogenen Daten gewährleistet.

Anhang

Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

Ich möchte an der genannten klinischen Studie teilnehmen und bin damit einverstanden, dass die beteiligten Untersucher in meine Krankheitsdaten Einsicht nehmen und dass die Daten so aufgezeichnet werden wie oben beschrieben.

Eine Kopie dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

(Ort, Datum – vom Patienten einzutragen)

(Unterschrift Patient)

Die Patientin / der Patient wurde von mir über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt.

Zusätzlich beantwortete Fragen:

(Ort, Datum)

(Unterschrift Prüfarzt)



Philipps-Universität Marburg
Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



Zentrum f. Kinder und Jugendmedizin

Z. f. Kinder- u. Jugendmedizin, Deutschhausstr. 12, D-35037 Marburg

Direktor:

Prof. Dr. H. W. Seyberth

Hausanschrift: Deutschhausstraße 12, D-35037 Marburg
Postanschrift: Deutschhausstraße 12, D-35033 Marburg

(06421) 28-62621
(06421) 28-63131
KKFP (Tel.)
KKFP (Fax) kkfp@med.uni-marburg.de

e-mail: www.kkfp.net
Internet: www.uni-marburg.de/mzk
www.med.uni-marburg.de

Bearbeiter:

Datum:

24. März 2009

PATIENTEN – INFORMATION

(5-11 Jahre)

Retrospektive Studie zur Untersuchung der medikamentösen Blutdruckeinstellung bei Kindern mit arterieller Hypertonie

Studienleiter: Prof. Dr. Günter Klaus

Liebe/r _____,

Du leidest an Bluthochdruck und wirst deshalb mit Blutdruck senkenden Medikamenten behandelt. Deshalb wurdest Du jetzt für eine Studie ausgewählt, in der die Einstellung des Blutdrucks bei verschiedenen Kindern untersucht werden soll.

Was ist Bluthochdruck?

Bluthochdruck ist eine Krankheit, bei der dein Herz dein Blut zu schnell durch deinen Körper pumpt. Das kann der Grund dafür sein, dass es Dir manchmal nicht so gut geht. Deshalb nimmst Du Medikamente ein, die Deinen Blutdruck richtig einstellen sollen.

Damit man sieht, ob die Medizin gut wirkt, messen Deine Eltern regelmäßig zu Hause Deinen Blutdruck. Außerdem wurden bei Dir schon mehrere Langzeitblutdruckmessungen gemacht, die die Wirkung der Medizin noch besser zeigen.

Was soll jetzt erforscht werden?

Bei Kindern ändert sich der Blutdruck, wenn sie wachsen. Deshalb ist es oft schwieriger als bei Erwachsenen, den Blutdruck richtig einzustellen. Damit wir sehen können, wie gut die Medikamente wirken, die Du und viele andere Kinder gegen den Bluthochdruck nehmen,

Anhang

wollen wir jetzt alte Blutdruckmessungen auswerten. Für dieses Projekt müssen aber keine neuen Untersuchungen und Blutdruckmessungen bei Dir gemacht werden.

Muss ich mitmachen?

Du musst nicht bei dieser Studie mitmachen, wenn Du nicht möchtest. Niemand wird böse auf dich sein, wenn Du „Nein“ sagst. Dein Doktor wird Dich genauso behandeln wie vorher auch. Wenn Du mitmachen möchtest, kannst Du zusammen mit Deiner Mama, Deinem Papa oder Deinem Vormund einen Zettel unterschreiben. Lies aber vorher diesen Zettel hier zu Ende.

Was passiert genau bei der Studie?

Bei der Studie schreiben Untersucher alles, was für dieses Projekt wichtig ist, aus Deiner Krankenakte ab. Die Krankenakte ist eine Mappe, in der alles über Dich und Deine Krankheit steht. Wichtig sind dabei vor allem die Ergebnisse von den ganzen Blutdruckmessungen, die bei Dir gemacht wurden. Damit später niemand weiß, welche Ergebnisse von Dir kommen, wird beim Abschreiben Dein Name weggelassen. So kann man später nicht mehr sehen, dass Du bei der Studie mitgemacht hast.

Wer hilft Dir, wenn Du Fragen hast?

Wenn Du noch weitere Fragen oder Probleme hast, kannst Du Deine Ärztin / Deinen Arzt Dr. unter der Telefonnummer 06421 / anrufen. Natürlich kannst Du auch mit Deinen Eltern oder Deinem Vormund darüber sprechen

Lass Dir ausreichend Zeit für die Entscheidung und stelle alle Fragen, die Du hast. Sage erst ja oder nein, wenn Du verstanden hast, worum es in dem Projekt geht.

Raum für ergänzende Hinweise und Kommentare des behandelnden Arztes:



Philipps-Universität Marburg
Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



Zentrum f. Kinder und Jugendmedizin

Z. f. Kinder- u. Jugendmedizin, Deutschhausstr. 12, D-35037 Marburg

Direktor:

Prof. Dr. H. W. Seyberth

Hausanschrift: Deutschhausstraße 12, D-35037 Marburg
Postanschrift: Deutschhausstraße 12, D-35033 Marburg

(06421) 28-62621

(06421) 28-63131

KKFP (Tel.)

KKFP (Fax)

kkfp@med.uni-marburg.de

e-mail:

www.kkfp.net

Internet:

www.uni-marburg.de/mzk

www.med.uni-marburg.de

Bearbeiter:

Datum:

24. März 2009

**Einverständniserklärung zur
Teilnahme an der klinischen Studie
(Patientin/Patient, 5-11 Jahre)**

Titel der Studie:

Retrospektive Studie zur Untersuchung der medikamentösen Blutdruckeinstellung bei Kindern mit arterieller Hypertonie

Studienleiter: Prof. Dr. Günter Klaus

Patient: _____ Geb.-Datum: _____ Patient-Nr.: _____
(Name, Vorname)

Hast Du die Informationen über die Studie gelesen? Ja / Nein

Hat Dir jemand etwas über die Studie erzählt? Ja / Nein

Verstehst Du, worum es in der Studie geht? Ja / Nein

Hast Du alle Fragen gestellt, die Du stellen wolltest? Ja / Nein

Wurden alle Deine Fragen beantwortet? Ja / Nein

Möchtest Du gerne mitmachen? Ja / Nein

Wenn Du bei der Studie mitmachen möchtest und einverstanden bist, dass Deine Daten von den Untersuchern ausgewertet werden, dann schreibe hier Deinen Namen und das heutige Datum hin.

(Ort, Datum – vom Patienten einzutragen)

(Unterschrift Patient)

Anhang

Die Person, die Dir die Studie erklärt hat und mir Dir den Info-Zettel besprochen hat, muss auch hier unterschreiben.

(Name in Druckbuchstaben)

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Anhang

Datenblatt zur Erhebung der Patientendaten:

Patient xxx		
Geburtsdatum		
Geschlecht		
Erkrankung		
Dialyse		
Transplantation?		
Nierenarterienstenose?		
	ABPM 1	ABPM 2
Datum		
Größe (cm)		
Größen-SDS		
Gewicht (kg)		
Gewichts-SDS		
BMI		
BMI-SDS		
Körperoberfläche (KOF) (m ²)		
aktuelle Behandlung		
Labor:		
Serum-Kreatinin (mg/dl)		
GFR		
Natrium (mmol/l)		
Kalium (mmol/l)		
Kalzium (mmol/l)		
Phosphat (mmol/l)		
Gesamteiweiß (g/dl)		
Glukose (mg/dl)		
Harnstoff (mg/dl)		
Albumin (g/l)		
1,25 Cholecalciferol (ng/l)		
Hb (g/dl)		
Hkt (%)		
CRP (mg/l)		
Cholesterin (gesamt) (mg/dl)		
Triglyceride (mg/dl)		
PTH (pg/ml)		
Proteinurie (ges) (g/l)		
Blutdruckdaten:		
Gelegenheitsblutdruck (Ambulanz):		
mittlerer syst. RR		
mittlerer diast. RR		
SDS-Score syst.		
SDS-Score diast.		

Anhang

Blutdruckdaten (Fortsetzung):	ABPM 1	ABPM 2
Blutdruckmessung zu Hause:		
mittlerer syst. RR		
mittlerer diast. RR		
24-Stunden-Blutdruckmessung (ABPM):		
Erfolgreiche Messungen (24h)		
Erfolgreiche Messungen (Nacht)		
Mittelwerte:		
Mittelwert syst. Tag (mmHg)		
Mittelwert diast. Tag (mmHg)		
Mittelwert syst. Nacht (mmHg)		
Mittelwert diast. Nacht (mmHg)		
Mittelwert 24h syst. (mmHg)		
Mittelwert 24h diast. (mmHg)		
SDS-Score:		
SDS-Score syst. Tag (age)		
SDS-Score syst. Tag (height)		
SDS-Score diast. Tag (age)		
SDS-Score diast. Tag (height)		
SDS-Score syst. Nacht (age)		
SDS-Score syst. Nacht (height)		
SDS-Score diast. Nacht (age)		
SDS-Score diast. Nacht (height)		
SDS-Score 24h syst. (age)		
SDS-Score 24h syst. (height)		
SDS-Score 24h diast. (age)		
SDS-Score 24h diast. (height)		
Herzfrequenz:		
Herzfrequenz Tag		
Herzfrequenz Nacht		
Herzfrequenz 24h		
Blood pressure load:		
syst Tag > 95.Perzentile(%)		
diast. Tag > 95.Perzentile(%)		
syst. Nacht > 95. Perzentile(%)		
diast. Nacht > 95. Perzentile (%)		
Dipping:		
Dipping syst. (%)		
Dipping diast. (%)		
Zusätzliche Untersuchungen:		
Echokardiographie		
LVH (%)		

Anhang

Medikamente & NW	ABPM 1	ABPM 2
Medikation		
Antihypertensiva <50%Max.dosis		
Antihypertensiva >50%Max.dosis		
Änderung der Behandlung?		
unerwünschte Wirkungen		
Blutdruck-Score (Bianchi):		
Stationäre Aufenthalte		
Anzahl der stationären Aufenthalte		
- davon aufgrund von Ramipril-NW		

Anhang

Akademische Lehrer:

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Beato, Behr, Bien, Christiansen, Cetin, Czubayko, Daut, Feuser, Funk, Geus, Göke, Görg, Gotzen, Hasilik, Hertl, Höffken, Klaus, Kern, Klenk, Klingmüller, Klose, Koolmann, Krieg, Kretschmer, Kroll, Kuhlmann, Lill, Lippert, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Moll, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Remschmidt, Renz, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schnabel, Seitz, Seyberth, Steiniger, Vogelmeier, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wilke, Wulf

Meine akademischen Lehrer während des Praktischen Jahres an der Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München waren die Damen und Herren :

Belohradsky, Böhm, Dietz, Grantzow, Heinrich, König, Reincke, Reinhardt, Schwarz, von Schweinitz, Suttman, Wintergerst

Anhang

Danksagung:

Ich möchte mich herzlich bei all jenen Personen bedanken, die mich auf unterschiedliche Weise unterstützt und zu dieser Dissertation beigetragen haben.

An erster Stelle richtet sich mein Dank an Herrn Professor Dr. Günter Klaus, der es mir ermöglicht hat, mich mit diesem, für mich sehr spannenden pädiatrischen Thema zu beschäftigen, der mich zum wissenschaftlichen Arbeiten anleitete und mir durch seine Diskussionsbereitschaft und seine konstruktiven Anmerkungen geduldig weiter half.

Ein großer Dank gilt dem gesamten Team der nephrologischen Ambulanz und der Kinderdialyse der Kinderklinik Marburg für die freundliche Bereitstellung der Räumlichkeiten und Arbeitsplätze zur Auswertung der Blutdruckprotokolle und Akten sowie für die Unterstützung bei der Patientenaufklärung und dem Ausfüllen der Aufklärungsbögen.

Frau Eva Zindel danke ich für die positive Arbeitsatmosphäre und die freundschaftliche Zusammenarbeit über die gesamte Zeit.

Auch meinem Freund Alexander möchte ich ganz herzlich für seine verständnisvolle Art und seine Unterstützung insbesondere in der Schlussphase der Arbeit danken.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mir das Studium und die Promotion ermöglicht haben und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.