

Aus der Klinik für Innere Medizin IV mit den Schwerpunkten

Nieren- und Hochdruckkrankheiten

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf)

am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Einfluss der späten Konversion von Tacrolimus auf ein Belatacept-basiertes
immunsuppressives Regime in nierentransplantierten Patienten auf die
Nierenfunktion, den Säure-Basen Haushalt und den Mineral- und
Knochenstoffwechsel**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität

zu Kiel

vorgelegt von

Clara Célestine Vollmer

aus Hannover

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thorsten Feldkamp, Klinik für Innere Medizin IV mit den Schwerpunkten Nieren- und Hochdruckkrankheiten

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Assad Haneya, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12.09.19

gez.: Prof. Dr. rer. nat. Stefan Krautwald

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Immunsuppression nach Nierentransplantation	1
1.2 Wirkmechanismus und Nebenwirkungen der Calcineurininhibitoren.....	2
1.1.1 Wirkung am Glomerulus	3
1.1.2 Wirkung an Tubulus, Interstitium und Gefäßen.....	3
1.1.3 Thrombotische Mikroangiopathie	4
1.1.4 Wirkung auf das kardiovaskuläre Risikoprofil	4
1.1.5 Neurotoxizität der CNIs.....	5
1.1.6 Einflüsse auf den Säure-Basen-Haushalt.....	5
1.2 Therapiekonzepte bei CNI-Nebenwirkungen.....	6
1.3 Wirkweise von Belatacept	8
1.4 Fragestellung.....	9
2 Patienten, Material und Methoden	11
2.1 Studiendesign.....	11
2.2 Patientenkollektiv	11
2.3 Auswertung der Biopsien.....	11
2.4 Immunsuppression und Konversion auf Belatacept	12
2.5 Datenerhebung	13
2.6 Statistische Analyse.....	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Patientencharakteristika	18
3.2 Gründe für die Umstellung des immunsuppressiven Regimes	20
3.3 Nierenfunktion, Proteinurie und akute Rejektionen	24
3.4 Säure-Basen-Haushalt, Mineral- und Protein-Metabolismus	30
3.5 Komplikationen von Belatacept und kardiovaskuläre Risikofaktoren	34
4 Diskussion	36
5 Zusammenfassung	48
6 Literaturverzeichnis	50
7 Publikationen, Poster und Stipendien.....	63
8. Danke	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zunahme der CNI-Nebenwirkungen über die Zeit.....	7
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Belatacept.	9
Abbildung 3: Schema der Umstellung von Tacrolimus auf Belatacept.	13
Abbildung 4: Gründe für Therapiewechsel.	21
Abbildung 5: Entwicklung der Nierenfunktion nach der Umstellung auf Belatacept - Kumulierte Daten aller Patienten.	25
Abbildung 6: Entwicklung der Nierenfunktion nach Konversion auf Belatacept: Änderung der Nierenfunktion gruppiert nach klinischer Indikation für Umstellung auf Belatacept oder Spendercharakteristika.	26
Abbildung 7: Entwicklung der Nierenfunktion nach Konversion auf Belatacept: Änderung der Nierenfunktion gruppiert nach CKD-Stadium.	27
Abbildung 8: Proteinurie.....	29
Abbildung 9: Säure-Basen-Haushalt und Knochenstoffwechsel.	31
Abbildung 10: Parathormon.	31
Abbildung 11: Kalzium im Serum.	32
Abbildung 12: Ionisiertes Kalzium im Serum.	32
Abbildung 13: Phosphat im Serum.	33
Abbildung 14: Albumin im Serum.	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Niereninsuffizienz nach eGFR in CKD-Stadien.....	14
Tabelle 2: Spendercharakteristika.	18
Tabelle 3. Empfängercharakteristika:	19
Tabelle 4: Biopsieergebnisse vor der Umstellung.....	22
Tabelle 5: Die Banff-Klassifikation von Nierenbiopsien.	23
Tabelle 6: Die Banff-Klassifikation von Rejektionen.	24
Tabelle 7: Entwicklung der Nierenfunktion nach Konversion auf Belatacept: Änderung der Nierenfunktion gruppiert nach klinischer Indikation für Umstellung auf Belatacept, Spendercharakteristika oder CKD-Stadium.	28
Tabelle 8: Bioptisch gesicherte Rejektionen nach der Umstellung auf Belatacept.	29
Tabelle 9: Infektionen, Hospitalisationen und Malignome.....	34
Tabelle 10: Kardiovaskuläres Risikoprofil.	35

Abkürzungsverzeichnis

ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
ATPase	Adenosintriphosphatase
BGA	Blutgasanalyse
BKV	Humanes Polyomavirus 1
CD	Cluster of Differentiation
CD 80/86	= B7-1 / -2
CIPS	Calcineurininhibitor induced pain syndrome, Calcineurininhibitor induziertes Schmerzsyndrom
CKD	Chronic Kidney Disease, chronische Nierenkrankheit
CKD-Epi-Formel	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - Formel
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4, = CD152
DSA	Donor-spezifische Antikörper
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECD	Extended criteria donor
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
FKBP	FK506-bindendes Protein
FK506	Tacrolimus
H ⁺	Wasserstoff
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
IFTA	Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie
IL-2	Interleukin-2
IgG	Immunglobulin G
l	Liter
LE	Lupus erythematoses
LI	Less intensive, weniger intensiv
m	Männlich
MAP	Mean arterial pressure, Mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm

MHC	Major Histocompatibility Complex, Haupthistokompatibilitätskomplex
MI	More intensive, intensiver
MMF	Mycophenolat-Mofeti
MPA	Mycophenolsäure
mTOR	Mechanistic (früher: mammalian) target of Rapamycin
NF-AT	Nuclear factor of activated T-cells
n	Anzahl der Patienten
ng	Nanogramm
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PRA	Panel Reactive Antigen
PTDM	Post-Transplantations Diabetes mellitus
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disorder, Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation
SCD	Standard criteria donor
SD	Standardabweichung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
TZR	T-Zell Rezeptor
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
w	Weiblich

1 Einleitung

1.1 Immunsuppression nach Nierentransplantation

Die Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl für Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, da diese im Vergleich mit der Hämodialyse ein besseres Patientenüberleben gewährleistet (Wolfe *et al.* 1999). Eines der Hauptprobleme nach Transplantation ist die Rejektion des Spenderorgans. Hierzu kommt es, wenn das Immunsystem des Organempfängers das Spenderorgan als fremd erkennt und bekämpft. Folge ist eine Abnahme der Transplantatfunktion mit konsekutivem Verlust des Transplantats (Balch *et al.* 1972). Von entscheidender Bedeutung für eine erfolgreiche Nierentransplantation ist daher eine suffiziente Immunsuppression. Diese besteht üblicherweise aus einer Vierfach-Kombination, die eine Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten und eine Basisimmunsuppression mit einer Kombination aus einem Calcineurininhibitor (CNI) (bevorzugt Tacrolimus), einer antiproliferativen Substanz (Mycophenolat-Mofetil oder Azathioprin) und Steroiden beinhaltet (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work 2009; Webster *et al.* 2004; Szczech *et al.* 1997; Webster *et al.* 2005; European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group 1999; Shapiro *et al.* 1999; Kasiske *et al.* 2000).

Die Einführung der CNIs Cyclosporin A und Tacrolimus hat das kurzfristige Transplantatüberleben deutlich verbessert (The Canadian Multicentre Transplant Study Group 1983). Trotz der Abnahme der Häufigkeit akuter Rejektionen ist das Langzeittransplantatüberleben aber zwischen 1995 und 2000 nicht gestiegen (Meier-Kriesche *et al.* 2004). Einer der Gründe hierfür sind die vielen unerwünschten Wirkungen der CNIs, die die Morbidität und die Mortalität der Patienten steigern und das Transplantatüberleben einschränken. Da jedoch CNIs die Rejektion zuverlässig verhindern, sind sie trotz ihrer Nachteile momentan Standard in der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation. So werden 94 % der Patienten nach Transplantation mit einer CNI-basierter Immunsuppression aus dem Krankenhaus entlassen (Andreoni *et al.* 2007).

1.2 Wirkmechanismus und Nebenwirkungen der Calcineurininhibitoren

Die Immunsuppression durch die CNIs wird über eine direkte Wirkung an der T-Zelle vermittelt. Die Stimulation des T-Zell-Rezeptors führt physiologischerweise zu einem Anstieg der Calciumkonzentration im Zytosol der Zelle. Dadurch kommt es zur Aktivierung von Calcineurin, einer Serin/Threonin-Phosphatase, die Calcium / Calmodulin-abhängig arbeitet. Cyclosporin A bindet mit einer hohen Affinität an Cyclophilin (Handschumacher *et al.* 1984; Harding, M. W. *et al.* 1986), ein zytoplasmatisches Rezeptorprotein, und Tacrolimus bindet an das ebenfalls intrazelluläre FK506-bindende Protein (FKBP). Die beiden durch die CNIs gebildeten Komplexe hemmen Calcineurin. Somit wird eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors *nuclear factor of activated T-cells* (NF-AT) durch Dephosphorylierung und seine Translokation in den Zellkern blockiert. Die Produktion von Interleukin-2, TNF-alpha und Interferon gamma durch die T-Lymphozyten wird verhindert und die zelluläre Immunantwort wird unterbunden (Tedesco *et al.* 2012; Feldkamp *et al.* 2013; Rupprecht *et al.* 2005).

Calcineurin wird in vielen verschiedenen Geweben exprimiert. Die CNIs wirken so nicht nur an den T-Zellen, sondern auch an allen anderen Orten, an denen Calcineurin vorkommt. Die Funktion von Calcineurin unterscheidet sich je nach Ausprägungsort. Es reguliert an einigen Stellen Ionenkanäle, an anderen Stellen ist es in Rezeptor-Signalwege eingeschaltet oder beeinflusst die zelluläre Sekretion von Enzymen und / oder Hormonen. Zum jetzigen Zeitpunkt sind noch nicht alle Funktionen des Calcineurins und damit alle Angriffspunkte der CNIs erforscht (Rusnak *et al.* 2000; Rupprecht *et al.* 2005; Wakamatsu *et al.* 2016). Die durch die Calcineurininhibition bedingte Auslösung einer gemeinsamen Kaskade durch Cyclosporin A und Tacrolimus erklärt die ähnlichen Nebenwirkungen der beiden Substanzen. Die Nephrotoxizität von Cyclosporin A wurde bereits sehr früh beschrieben. Schon in den ersten Anwendungen von Cyclosporin A nach Nierentransplantation wurde eine Nephrotoxizität beobachtet, die in den vorher durchgeführten Tierexperimenten nicht festgestellt wurde. Sie fiel insbesondere durch Anurie sowie erhöhte Kreatinin- und Harnstoff-Werte auf (Calne *et al.* 1978; Calne *et al.* 1979). Im Folgenden werden die Mechanismen der Nephrotoxizität und der CNI-Nebenwirkungen weiter erläutert.

1.1.1 Wirkung am Glomerulus

CNIs führen zu einer sympathischen Vasokonstriktion insbesondere der afferenten Arteriole (Murray *et al.* 1985; English *et al.* 1987). Außerdem kommt es zur vermehrten Ausschüttung von Vasokonstriktoren wie Thromboxan und Endothelin (Textor *et al.* 1995) sowie zu einer verringerten Freisetzung von Vasodilatoren und zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Iijima *et al.* 2000; Kurtz *et al.* 1988). Morphologisch zeigt sich all dies in einer Verringerung des Durchmessers der afferenten Arteriole (English *et al.* 1987). Funktionelle Folge ist die Verringerung des Ultrafiltrationsdrucks und dadurch die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (Dieperink *et al.* 1985). Die Vasokonstriktion in der Niere führt zur Hypoxie, die zur Produktion freier Radikale und zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses führt. Daraus resultiert eine Schädigung der Nierenzellen und im Verlauf eine Abnahme der Nierenfunktion (Singh *et al.* 2015; Slattery *et al.* 2005; Zhong *et al.* 1998).

1.1.2 Wirkung an Tubulus, Interstitium und Gefäßen

CNIs bewirken eine Blockade der Stickstoffmonoxidsynthese (Thomas *et al.* 1998), sowie eine Cyclosporin A induzierte autokrine Sekretion von Insulin-like growth factor-I (IGF-I) durch die Fibroblasten der Nierenrinde und eine parakrine Freisetzung des Transforming Growth Factor-Beta (TGF-Beta) durch die proximalen Tubuluszellen. So kommt es zu einer vermehrten Kollagensynthese durch die Fibroblasten (Johnson *et al.* 1999). Dieser Effekt zeigt sich sowohl unter Cyclosporin A-, als auch unter Tacrolimus-Therapie (Randhawa *et al.* 1993; Starzl *et al.* 1990). Des Weiteren entwickeln sich schon zu einem frühen Zeitpunkt der CNI-Therapie tubuläre und interstitielle Zellvermehrungen und es wandern vermehrt Makrophagen ein (Young *et al.* 1995). Die Apoptoserate der tubulären und interstitiellen Zellen ist erhöht (Thomas *et al.* 1998). Durch diese Mechanismen führen CNIs histologisch zu Veränderungen der Tubuli, vorwiegend im proximalen Tubulus. Der langfristige Einsatz der CNIs führt also zu einer interstitiellen Fibrose und tubulären Atrophie (IFTA) (Nankivell *et al.* 2003; Solez, K. *et al.* 2007). Überdies kommt es zu einer isometrischen tubulären Vakuolisierung und einer Vergrößerung der Mitochondrien mit Verlust der mitochondrialen Cristae (Mihatsch *et al.* 1985; Kopp *et al.* 1990; Singh *et al.* 2015). Auch entstehen langfristig Veränderungen an den Gefäßen. Diese äußern sich durch

eine arterioläre Hyalinose, eine Verengung der kleinen Gefäße durch eosinophile Ablagerungen an den Gefäßwänden, die Nekrose von glatten Muskelzellen der Media und den Verlust von tight junctions im Endothel (Yamaguchi *et al.* 1989). Eine zunehmende Dysfunktion des Transplantats ist die Folge der Veränderungen an Tubuli und Gefäßen (Bennett *et al.* 1996).

1.1.3 Thrombotische Mikroangiopathie

Die von den CNIs ausgelöste Vasokonstriktion und die daraus folgende Ischämie bedingen Verletzungen am Endothel der Gefäße (Mihatsch *et al.* 1995). Außerdem scheinen Cyclosporin A und Tacrolimus die Plättchenaggregation zu fördern (Suehiro *et al.* 2002). Darüber hinaus steigert Cyclosporin A die Konzentration des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors Typ 1 (PAI-1) (Verpooten *et al.* 1996), was eine verminderte fibrinolytische Aktivität zur Folge hat. Daher können CNIs eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) nach der Transplantation begünstigen oder sogar auslösen. Hierbei kommt es zur Bildung plättchenreicher Mikrothromben, was Störungen der Perfusion der Niere, insbesondere der kleinen Arterien und der Glomeruli, zur Folge hat. Dies führt zur Ischämie der Niere und damit zur Funktionsabnahme und häufig zum Transplantatverlust. Auch andere Organe können durch diesen Mechanismus bei der TMA geschädigt werden (Chiurchiu *et al.* 2002).

1.1.4 Wirkung auf das kardiovaskuläre Risikoprofil

Das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten wird durch CNIs negativ beeinflusst. Durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und die Aktivierung verschiedener Transportproteine, wie beispielsweise des Natrium-Chlorid-Kotransporters (NCC) durch Tacrolimus, können CNIs einen arteriellen Hypertonus auslösen oder aggravieren (Kurtz *et al.* 1988; Hoorn *et al.* 2011; Hoorn *et al.* 2012). So leiden 50-80 % der Nierentransplantierten an einem Hypertonus (Bostom *et al.* 2002), welcher wiederum mit einem verringerten Patienten- und Transplantatüberleben einhergeht (Opelz *et al.* 1998; Mange *et al.* 2000). Des Weiteren kommt es durch eine Verringerung der Lipoproteinlipase-Aktivität zu Lipidstörungen (Tory *et al.* 2009). Patienten mit CNIs entwickeln gehäuft einen

Diabetes mellitus, da CNIs zu einer Verringerung der Insulinfreisetzung sowie zu einer Insulinresistenz führen und direkt toxisch auf die Beta-Zellen des Pankreas wirken (van Hooff *et al.* 2004; Jindal *et al.* 1997). Das Risiko eines Post-Transplantations Diabetes mellitus (PTDM) beträgt ein Jahr nach Transplantation in den USA 16 % (Kasiske *et al.* 2003). In der Harmony-Studie lag die Häufigkeit für einen PTDM sogar zwischen 23 % (Therapie ohne Steroide) und 39 % (Therapie mit Steroiden) (Thomusch *et al.* 2016). Ein PTDM erhöht das Risiko für Rejektionen, Infektionen und Transplantatverlust und geht mit einem verminderten Patientenüberleben einher (Roth *et al.* 1989; John *et al.* 2002; Cosio *et al.* 2002). Der PTDM führt ebenfalls zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikoprofils der transplantierten Patienten (Cosio *et al.* 2005). Eine Verschlechterung des kardiovaskulären Risikoprofils hat Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der Patienten. Dies zeigt eine Studie von El-Zoghby *et al.*, in der der Tod mit funktionierendem Transplantat mit 41,8 % als Hauptgrund für den Transplantatverlust angegeben wurde. In 28,2 % der Fälle war die Todesursache kardiovaskulärer Natur (El-Zoghby *et al.* 2009).

1.1.5 Neurotoxizität der CNIs

Verschiedene Studien konnten eine Neurotoxizität von CNIs zeigen. Gerade im Gehirn wird Calcineurin in einem hohen Maße exprimiert und macht dort mehr als ein Prozent aller Proteine aus (Bechstein 2000). Wie genau es zur Neurotoxizität der CNIs kommt, ist noch nicht befriedigend geklärt. Es konnte aber gezeigt werden, dass CNIs toxisch auf Gliazellen wirken (Stoltenburg-Didinger *et al.* 1992) und zur Apoptose von Oligodendrozyten führen (McDonald *et al.* 1996). Viele Patienten leiden durch die CNI-Einnahme unter Kopfschmerzen, Tremor und Polyneuropathie, was zu Einschränkungen der Lebensqualität führen kann. Seltener kommt es zu schwerwiegenderen neurotoxischen Nebenwirkungen, die die Morbidität und Mortalität der transplantierten Empfänger negativ beeinflussen (Bechstein 2000).

1.1.6 Einflüsse auf den Säure-Basen-Haushalt

Als weiterer Nebeneffekt führt die CNI-Therapie durch Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt zur Förderung einer metabolischen Azidose bei

Nierentransplantierten (Heering *et al.* 1998; Kocyigit *et al.* 2010). Dies ist bedingt durch Veränderungen der Expression verschiedener Transportproteine, die an der Regulation des Säure-Basen-Haushalts beteiligt sind. Unter Tacrolimus-Therapie handelt es sich hierbei beispielsweise um die Natrium-Bikarbonat-Kotransporter kNBCe1 und NBCn1 im proximalen und distalen Tubulus und den Chlorid-Bikarbonat-Austauscher Pendrin im distalen Tubulus, die unter CNI-Therapie vermindert exprimiert werden (Mohebbi *et al.* 2009). Diese Transporter sind, zusammen mit weiteren Transportern, für die Bikarbonatresorption aus dem Harn verantwortlich und ihre verringerte Expression begünstigt eine metabolische Azidose. Außerdem blockiert Cyclosporin A die Umwandlung der Schaltzellen des Sammelrohres von Beta-Zellen (Sekretion von Bikarbonat) in Alpha-Zellen (Sekretion von Protonen). Die Alpha-Zellen besitzen eine Wasserstoff (H^+)-Adenosintriphosphatase (ATPase) und eine H^+ -Kalium-ATPase und sind so in der Lage, Protonen in das Tubuluslumen zu pumpen, die über den Harn ausgeschieden werden (Siegenthaler *et al.* 2006). Da die Umwandlung in Alpha-Zellen ausbleibt, wird die Säureausscheidung durch die Niere gestört (Watanabe *et al.* 2005). Infolgedessen neigen Patienten unter CNI-Behandlung vermehrt zu metabolischen Azidosen mit Auswirkungen auf den Protein- und Knochenstoffwechsel. Es kommt zur erhöhten Ausschüttung von Parathormon und zur Mobilisation von Calcium aus dem Knochen (Kleeman 1994; Lopez *et al.* 2002; Beck *et al.* 1976). Dies führt langfristig zur Entwicklung von Osteoporose und damit zur Erhöhung der Morbidität der transplantierten Patienten (Early *et al.* 2016).

Eine metabolische Azidose führt über eine vermehrte Ammoniumsynthese, bei der vor allem Glutamin verbraucht wird (Alpern *et al.* 1997) sowie ferner über die gesteigerte Glukokortikoidausschüttung zu einem erhöhten Proteinkatabolismus (Sicuro *et al.* 1998; Isozaki *et al.* 1996). Dieses häufig unterschätzte Problem hat einen großen Einfluss auf den Protein- und Mineralstoffwechsel (Messa *et al.* 2016) und könnte ein weiterer Grund für die CNI-induzierte Abnahme der Nierenfunktion (de Brito-Ashurst *et al.* 2009) und die erhöhte Morbidität sein.

1.2 Therapiekonzepte bei CNI-Nebenwirkungen

Aufgrund der vielen Nebenwirkungen der CNIs ist die Entwicklung von Alternativkonzepten zur Immunsuppression dringend nötig. Insbesondere dann, wenn

die Nierenfunktion abnimmt oder die Patienten unter Nebenwirkungen der CNIs leiden (Abbildung 1), wird eine Umstellung der Therapie notwendig. Hierfür kommen bisher drei Therapieansätze in Frage. Der erste Ansatz ist das vollständige Absetzen oder die Reduktion der CNIs. Der zweite Ansatz ist die Therapieumstellung von CNIs auf andere Immunsuppressiva. Als Therapiekonzept bei CNI-Nebenwirkungen haben die ersten beiden Ansätze möglicherweise positive Effekte auf die Nierenfunktion. In vielen Studien, die diese Ansätze überprüften, erfolgte die Therapie vor der Umstellung nicht nach dem heute üblichen Standardimmunsuppressionsregime. Die Angst vor Rejektionen ist groß und die Ergebnisse der durchgeführten Studien über Risiken und Nutzen nicht eindeutig (Dudley *et al.* 2005; Weir *et al.* 2004).

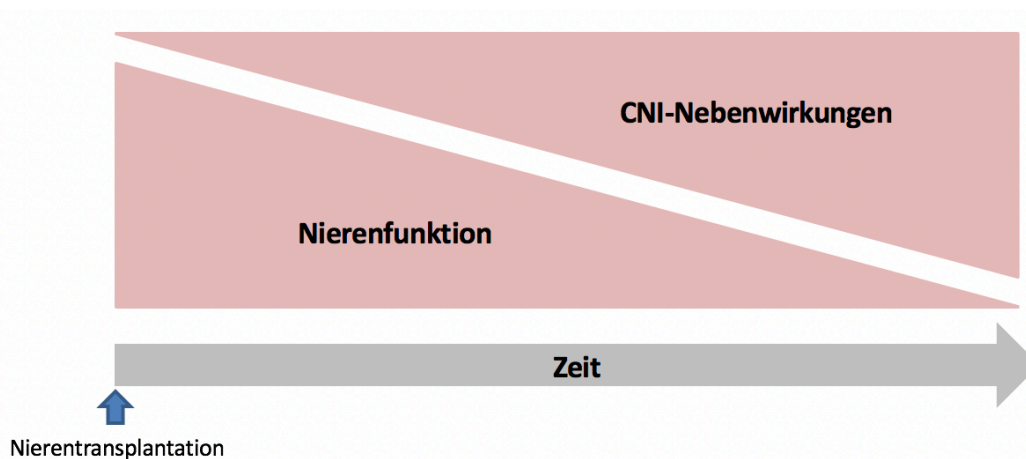


Abbildung 1: Zunahme der CNI-Nebenwirkungen über die Zeit. Über die Zeit nimmt die Nierenfunktion unter CNI-Therapie häufig ab, während die CNI-Nebenwirkungen an Bedeutung zunehmen. CNI: Calcineurininhibitor.

Der dritte Ansatz ist der Einsatz neuer immunsuppressiver Substanzen. Hohe Erwartungen wurden in den Einsatz von *mechanistic target of Rapamycin* (mTOR)-Inhibitoren gesetzt. Bei mTOR handelt es sich um eine Proteinkinase. Die mTOR-Inhibitoren bilden mit mTOR einen Komplex, blockieren es und hemmen die Signaltransduktion. So greifen sie in das Zytokin-Signaling ein und unterdrücken die Immunantwort. Die mTOR-Inhibitoren erzielten allerdings in Studien gerade in der Therapie von Patienten mit abnehmender Nierenfunktion oder CNI-Nebenwirkungen schlechte Ergebnisse. Es kam zu vermehrten Nebenwirkungen, Rejektionen und Transplantatverlusten (Schena *et al.* 2009; Holdaas *et al.* 2011). Eine neue Möglichkeit

ist Belatacept, welches seit 2011 für die Prophylaxe einer Rejektion bei Nierentransplantation zugelassen ist.

1.3 Wirkweise von Belatacept

Belatacept ist einer der neuesten Wirkstoffe, der für Nierentransplantierte in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednison als *de novo* Therapie nach Nierentransplantation zugelassen wurde (Naesens *et al.* 2009; Ducloux *et al.* 2002; Mathis *et al.* 2004; Roland *et al.* 2008). Belatacept erreicht sein immunsuppressives Potenzial über eine Hemmung der Kostimulation (Larsen *et al.* 2005). Für die Stimulation der T-Zellen ist die Aktivierung des T-Zell-Rezeptors durch Bindung an ein MHC-gebundenes Antigen nötig. Es bedarf aber noch weiterer Kostimulationsignale (Liu *et al.* 1992). Einer der wichtigsten Wege hierbei ist die Bindung von Cluster of Differentiation (CD) 80 / 86 auf den antigenpräsentierenden Zellen und CD28 auf den T-Zellen (Allison 1994). Fehlt die Bindung von CD80 / 86 an CD28, kommt es entweder zur Apoptose der T-Zelle oder zur Anergie (Chen *et al.* 1994; Harding, F. A. *et al.* 1992). So kann kein Interleukin-2 (IL-2) durch die T-Zellen produziert werden und die Bildung weiterer Zytokine wird blockiert. Aktivierte T-Zellen tragen jedoch auch das cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4 (CTLA4), das ebenfalls an CD80 / 86 auf den antigenpräsentierenden Zellen bindet und zu einer Abnahme der IL-2 Produktion, zu einer Abnahme der IL-2 Rezeptor-Expression und zu einem Arrest im Zellzyklus in der G1 Phase führt (Krummel *et al.* 1995; Walunas *et al.* 1994; Alegre *et al.* 2001). Belatacept ist ein Fusionsprotein aus einem humanen Immunglobulin G1 (IgG1) und der extrazellulären Domäne von CTLA4. Es unterscheidet sich nur in zwei Aminosäuren von Abatacept, welches in der Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wird (Kremer *et al.* 2008), bindet aber mit einer höheren Affinität an CD80 / 86, und hierbei stärker an CD86 als an CD80. Es blockiert dadurch effektiv die Kostimulation und somit die Aktivierung der T-Zellen (Larsen *et al.* 2005).

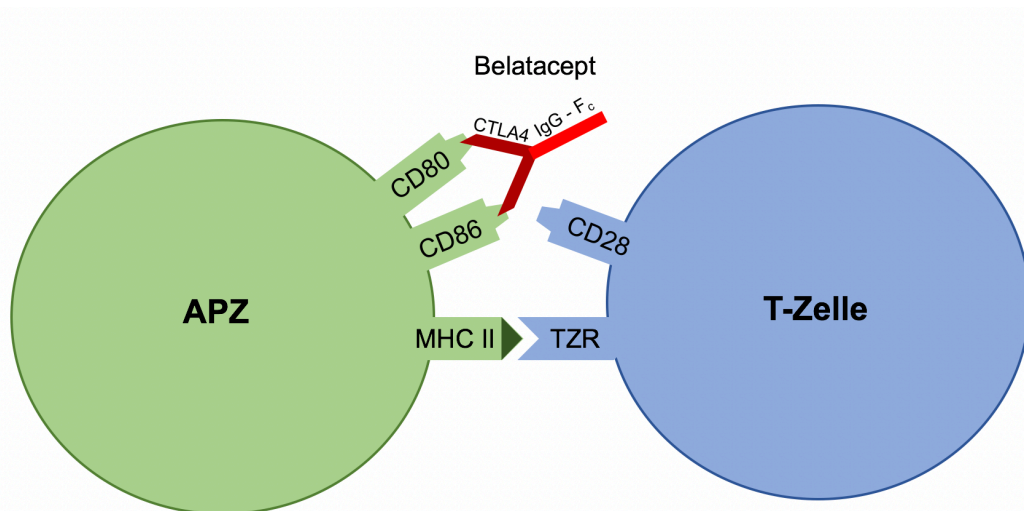


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Belatacept. Belatacept bindet an CD80/86 auf den Antigen-präsentierenden Zellen (APZ) und verhindert somit die Interaktion mit CD28 auf den T-Zellen. So wird die Kostimulation geblockt und die T-Zelle kann nicht aktiviert werden. Adaptiert nach *Kidney Int (Vincenti 2012)* APZ: Antigen-präsentierende Zellen, TZR: T-Zell Rezeptor, MHC: Major Histocompatibility Complex, CD: Cluster of Differentiation, IgG: Immunglobulin G, CTLA4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4.

1.4 Fragestellung

Die großen Phase-III-Zulassungsstudien BENEFIT und BENEFIT-EXT zeigten die Wirksamkeit von Belatacept als *de novo* Immunsuppressivum statt eines CNI-Inhibitors nach Nierentransplantation. Sie bestätigten für Belatacept ein exzellentes Ein-Jahres-Patienten- und Transplantatüberleben, dass dem Überleben mit CNI-Therapie (Kontrollgruppe mit Cyclosporin) entsprach. Außerdem konnte für die Belatacept-basierten immunsuppressiven Regimes eine signifikante Verbesserung der Transplantatfunktion gezeigt werden. Überdies konnten positive Effekte auf das kardiovaskuläre Risikoprofil festgestellt werden. Es traten allerdings vermehrt Rejektionen in der BENEFIT-Studie auf. Trotz allem war in dieser Studie das kombinierte Patienten- und Transplantatüberleben nach sieben Jahren im Vergleich zur Cyclosporin-Gruppe höher (Vincenti *et al.* 2016; Vincenti *et al.* 2010; Durrbach *et al.* 2010; Durrbach *et al.* 2016).

In einer multizentrischen Phase-II-Konversionsstudie wurde außerdem die Umstellung von Patienten mit stabiler Nierenfunktion von einem CNI auf Belatacept getestet. So

konnte die frühe Phase nach der Transplantation, in der es unter Belatacept in der BENEFIT-Studie gehäuft zu Rejektionen kam, zunächst mit CNIs überbrückt werden. Nach zwei Jahren war die Nierenfunktion der Patienten, die auf Belatacept umgestellt worden waren, im Vergleich zu den Patienten, die weiterhin einen CNI erhielten, besser (Rostaing *et al.* 2011; Grinyo *et al.* 2012).

Interessant ist, ob die Umstellung auf Belatacept auch für Patienten mit sich verschlechternder Transplantatfunktion und / oder CNI-Nebenwirkungen günstig ist. Eine Umstellung auf Belatacept könnte gerade für diese Patientengruppe ein mögliches Alternativkonzept sein, um die Transplantatfunktion weiter zu erhalten.

Ziel dieser Arbeit ist es deswegen, die Wirkung von Belatacept auf die Transplantatfunktion sowie die Morbidität und Mortalität bei transplantierten Patienten mit sich verschlechternder Transplantatfunktion zu untersuchen. Dazu wurden die Daten von nierentransplantierten Patienten mit sich verschlechternder Transplantatfunktion und / oder CNI-Toxizität, die von einem CNI auf eine Belatacept-basierte Immunsuppression umgestellt worden waren, analysiert. Untersucht wurde der Einfluss der Umstellung auf die Nierenfunktion, den Säure-Basen-Haushalt und das kardiovaskuläre Risikoprofil, sowie das Sicherheitsprofil der Umstellung.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie mit „within-subjects“-Design (verbundenes Design) (Jackson 2013), die von dem Ethik-Komitee der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt wurde. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten sind wiederholte Messungen an den Studienteilnehmern durchgeführt worden. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Bestimmungen von Helsinki von 1975 durchgeführt. Alle Patienten unterschrieben vor Studieneinschluss und Umstellung auf Belatacept eine Einverständniserklärung.

2.2 Patientenkollektiv

In die retrospektive Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die aufgrund einer CNI-Toxizität oder einer Verschlechterung ihrer Transplantatfunktion von einem CNI-basierten auf ein Belatacept-basiertes immunsuppressives Regime an der Klinik für Nephrologie und Hypertension der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in der Zeit von Juli 2012 bis Mai 2015 umgestellt worden waren ($n = 20$). Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die Belatacept mehr als einmal erhalten hatten. Alle Patienten waren Epstein-Barr-Virus (EBV) seropositiv. Grund hierfür ist, dass Belatacept nur für EBV positive Patienten zugelassen ist, da es in den ersten klinischen Studien unter Belatacept zu einem numerischen Anstieg von lymphoproliferativen Erkrankungen nach Transplantation (PTLD) kam und das Risiko für EBV negative Patienten höher war (Durrbach *et al.* 2010). Die Patienten wurden ausführlich über die Risiken der Umstellung aufgeklärt und willigten in diese ein.

2.3 Auswertung der Biopsien

Bei allen Patienten wurde in folgenden Fällen eine Nierenbiopsie durchgeführt:

- (1) Kreatininanstieg um mehr als 20 % oder
- (2) Progressive Proteinurie

Insgesamt waren bei 18 Patienten Biopsien zur Auswertung verfügbar. 15 Patienten wurden mehr als einmal vor Medikamentenumstellung biopsiert. Bei sieben Patienten wurde nach der Umstellung auf Belatacept das Nierentransplantat biopsiert. Alle Biopsien wurden entsprechend der aktuellen Banff-Klassifikation von demselben, erfahrenen Nephropathologen analysiert (Haas *et al.* 2014; Solez, K. *et al.* 2008; Solez, K. *et al.* 2007; Racusen *et al.* 1999; Solez, K. *et al.* 1993).

2.4 Immunsuppression und Konversion auf Belatacept

Die Patienten wurden nach der Nierentransplantation mit einem gängigen immunsuppressiven Regime behandelt: Alle Patienten erhielten eine Induktionstherapie mit Basiliximab (monoklonaler CD25-Antikörper) oder mit Anti-Thymozyten-Globulin. Als CNI erhielten die Patienten Tacrolimus. Keiner der Patienten erhielt im Jahr vor der Umstellung Cyclosporin A. Kombiniert wurde Tacrolimus mit dem Standardimmunsuppressivum Mycophenolat Mofetil (1-2 g/Tag) oder Mycophenolsäure (720-1440 mg/Tag); zwei Patienten erhielten stattdessen Azathioprin und zwei Patienten erhielten Leflunomid. Zusätzlich erhielten die Patienten Steroide. Nur ein Patient wurde mit einem Steroid-freien Regime behandelt.

Die Tacrolimuszielspiegel waren ein Talspiegel von 8-12 ng/ml in den ersten drei Monaten nach Transplantation und im weiteren Verlauf ein Talspiegel von 5-8 ng/ml. Um die Zielspiegel zu erreichen, wurde die Dosis bei Bedarf angepasst. Die ergänzende immunsuppressive Therapie und deren Dosis sowie die weitere Medikation wurden, außer wenn medizinisch notwendig, nicht geändert.

Die Entscheidung auf ein Belatacept-basiertes Regime umzustellen wurde aufgrund klinischer oder pathologischer Befunde getroffen. Belatacept wurde zu Beginn mit 5 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen über acht Wochen eindosiert. Danach wurde die Erhaltungstherapie mit 5 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen fortgeführt. In den ersten zwei Wochen erhielten die Patienten weiterhin 100 Prozent ihrer CNI-Dosis. In Woche drei und vier wurde die CNI-Dosis um die Hälfte, in Woche fünf und sechs auf 25 Prozent der Ausgangsdosis reduziert. Nach der vollendeten sechsten Woche

erhielten die Patienten kein Tacrolimus mehr. In Abbildung 3 ist das Protokoll der Umstellung schematisch dargestellt.

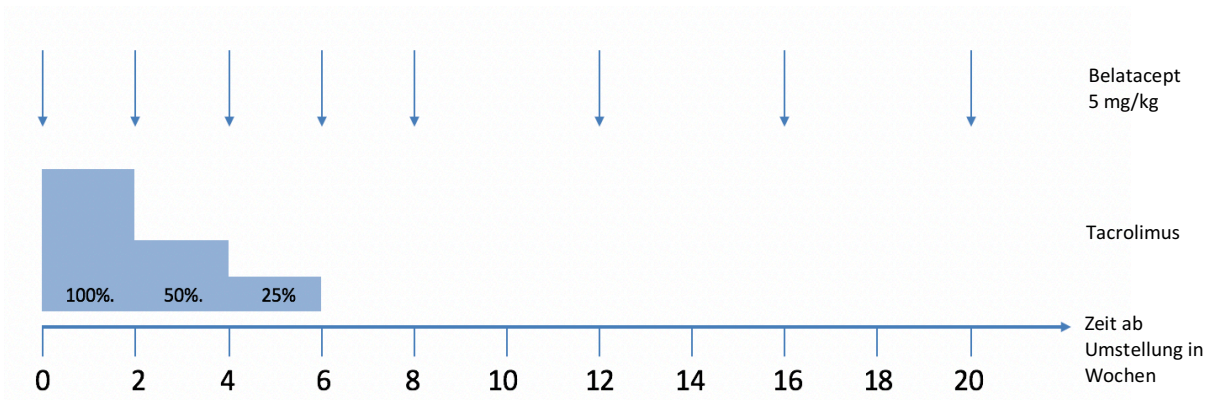


Abbildung 3: Schema der Umstellung von Tacrolimus auf Belatacept. Belatacept wurde in den ersten acht Wochen alle zwei Wochen mit einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht eindosiert. Danach erfolgte alle vier Wochen eine Infusion mit 5 mg/kg Körpergewicht. Die Patienten erhielten für die ersten zwei Wochen weiterhin 100 % ihrer Tacrolimusmedikation. Danach wurde die Dosis auf 50 % in Woche drei und vier und auf 25 % in Woche fünf und sechs reduziert. Nach der vollendeten sechsten Woche wurde Tacrolimus abgesetzt. Die weitere Medikation wurde, soweit klinisch nicht notwendig, nicht verändert.

2.5 Datenerhebung

Die Informationen über das Patientenkollektiv stammen aus dem Transplantationszentrum am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) Kiel sowie aus Arztbriefen und aus dem Donor and Organ Report von Eurotransplant. Die Labordaten wurden retrospektiv aus dem Klinikinformationssystem „ORBIS“ am UKSH Kiel erhoben. Die Bestimmung der Laborwerte erfolgte durch das Institut für klinische Chemie (Zentrallabor) des UKSHs Kiel und die Analyse der venösen Blutgase (BGA) wurde mit dem Blutgasanalysator GEM Premier 3500 von Instrumentation Laboratory durchgeführt. Außerdem wurden die Ambulanzakten ausgewertet und die Daten von betreuenden ambulanten Nephrologen und Hausärzten verarbeitet. Der Kreatinin-Wert wurde drei Monate und einen Monat vor der Umstellung sowie direkt vor der Umstellung erhoben. Nach der Umstellung wurden die Kreatinin-Werte nach einer Woche, einem Monat, drei Monaten, sechs Monaten, neun Monaten und zwölf

Monaten erhoben. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde nach folgender Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-Epi-Formel) errechnet:

$$(1) \text{ Männer mit Kreatinin } \leq 0,7 \text{ mg/dl: GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Alter}}$$

$$(2) \text{ Männer mit Kreatinin } > 0,7 \text{ mg/dl: GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Alter}}$$

$$(3) \text{ Frauen mit Kreatinin } \leq 0,9 \text{ mg/dl: GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Alter}}$$

$$(4) \text{ Frauen mit Kreatinin } > 0,9 \text{ mg/dl: GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Alter}}$$

Scr = Serumkreatinin, Alter = Alter des Patienten in Jahren zum Zeitpunkt der Kreatinin-Bestimmung (Levey *et al.* 2009).

Anhand der eGFR wurde die Nierenfunktion der Patienten kurz vor der Umstellung und zwölf Monate nach der Umstellung in ein CKD-Stadium von eins bis fünf eingeteilt (siehe Tabelle 1) und die Stadien miteinander verglichen.

Stadium	eGFR [ml/min/1,73m ²]	Beschreibung
1	> 89	Nierenschaden mit normaler oder erhöhter GFR
2	60-89	Nierenschaden mit leichter GFR-Verminderung
3a	45-59	Nierenschaden mit moderater GFR-Verminderung
3b	30-44	
4	15-29	Schwere GFR-Einschränkung
5	< 15	Nierenversagen

Tabelle 1: Einteilung der Niereninsuffizienz nach eGFR in CKD-Stadien.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. Quelle: Am J Kidney Dis (National Kidney Foundation 2002), Ann Intern Med (Stevens *et al.* 2013). eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CKD: Chronic Kidney Disease.

Der Bikarbonat-Wert wurde aus venösen BGAs ermittelt. Es wurde jeweils der letzte Bikarbonat Wert im Jahr vor der Umstellung verwertet. Die Bikarbonat-Werte wurden im Jahr vor der Umstellung frühestens fünf Tage nach der Transplantation und im Jahr nach der Umstellung frühestens zwei Wochen und spätestens 13,5 Monate nach der ersten Belataceptgabe akzeptiert.

Um auszuschließen, dass die Veränderung des Bikarbonat-Wertes lediglich auf eine Veränderung der eGFR zurückzuführen ist, wurde eine historische Kontrollgruppe gebildet. Von den Studienteilnehmern wurde die eGFR zu dem Zeitpunkt ermittelt, an dem der Bikarbonat-Wert im Jahr nach der Umstellung erhoben wurde. Diese wurde jeweils mit einem Patienten mit vergleichbarer eGFR, aber Tacrolimus-basierter Immunsuppression gruppiert. Dann wurden die Bikarbonat-Werte der Kontrollgruppe, die ebenfalls aus einer venösen BGA stammten, analysiert. Des Weiteren wurde die Anionenlücke bei den Patienten, die unter einer metabolischen Azidose litten, berechnet. Dazu wurde das Natrium, das Chlorid und das Bikarbonat bestimmt und die Anionenlücke nach folgender Formel (Batlle et al. 1988; Oh et al. 1977) berechnet:

$$\text{Anionenlücke} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Außerdem wurde der Urin-pH zum Zeitpunkt, an dem die metabolische Azidose festgestellt wurde, bestimmt. Die Parathormon-, Kalzium-, Phosphat- und Albumin-Werte wurden auf gleiche Weise erhoben: Es wurden alle Werte aus dem Jahr vor der Umstellung analysiert. Dabei wurden lediglich die Werte verwendet, die mindestens fünf Tage nach Transplantation erhoben wurden. Nach der Umstellung wurden alle Werte analysiert, die mindestens zwei Wochen nach der ersten Belataceptgabe und maximal 13,5 Monate nach der ersten Gabe erhoben wurden. Waren mehrere Werte für einen Patienten verfügbar, wurden diese jeweils in einem arithmetischen Mittelwert zusammengefasst.

Es wurde die Proteinurie im Jahr vor der Umstellung mit der Proteinurie im Jahr nach der Umstellung verglichen. Nur Werte mit einem Mindestabstand von fünf Tagen nach Transplantation wurden berücksichtigt. Nach der Umstellung auf Belatacept wurden nur Werte verwendet, die mindestens 14 Tage und maximal 13,5 Monate nach der ersten Belataceptgabe erhoben wurden. Waren mehrere Werte bei einem Patienten zur Analyse verfügbar, wurde jeweils das arithmetische Mittel aus den vorhandenen Werten gebildet.

Der Resistance-Index wurde mittels Doppler-Sonographie der Transplantat-Niere ermittelt. Dazu wurden die maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit (V_{\max})

und die enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit (V_{\min}) bestimmt und der Resistance-Index nach folgender Formel (Radermacher *et al.* 2003) berechnet:

$$\text{Resistance-Index} = 100 \times [1 - (V_{\min} \div V_{\max})]$$

Ein Vergleich zwischen dem letzten Resistance-Index vor der Umstellung und dem ersten Resistance-Index nach der Umstellung fand statt.

Für die Analyse der kardiovaskulären Risikofaktoren wurden Blutdruck, HbA_{1c}, Triacylglyceride und Gesamtcholesterin ausgewertet. Die verwendeten Blutdruckwerte stammen aus Messungen, die in der nephrologischen Ambulanz des UKSHs durchgeführt worden sind. Es wurden keine Selbstmessungen der Patienten in die Ergebnisse einbezogen. Alle Parameter wurden im Jahr vor der Umstellung und im Jahr nach der Umstellung erhoben und miteinander verglichen. Es wurden nur Werte akzeptiert, die mindestens zwei Monate nach der Transplantation erhoben wurden. Nach der Umstellung auf Belatacept wurden nur Werte verwendet, die mindestens zwei Monate und höchstens 13,5 Monate nach der ersten Gabe gemessen wurden.

2.6 Statistische Analyse

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt und eine Power von mindestens $1-\beta = 0,8$ als Ziel definiert. So lag das Risiko für einen Typ I Fehler (H_0 fälschlicherweise abzulehnen) mit Erreichen des Signifikanzniveaus bei weniger als fünf Prozent. Da am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel nur wenig Patienten eine Therapieänderung aufgrund von CNI-Nebenwirkungen nach Nierentransplantation benötigen und Belatacept noch nicht lange auf dem deutschen Markt verfügbar ist, musste bezüglich der Fallzahlplanung ein Kompromiss zwischen Machbarkeit und statistischer Wertigkeit gefunden werden. Durch das verwendete „*within-subjects*“-Design, das die intra-individuelle Variabilität der Patienten reduziert, war trotz geringer Stichprobengröße die statistische Power vergleichsweise hoch.

Nach Akquirierung der Daten wurden die Charakteristika der Stichprobe und die Gründe für die Umstellung zunächst mittels deskriptiver Statistik durch Lage- und

Streuungsmaße (arithmetisches Mittel, Standardabweichung) in Form von Tabellen und Graphen dargestellt.

Zur weiteren Analyse wurden die Stichprobenergebnisse zunächst mittels D'Agostino Pearson omnibus Test auf Normalverteilung getestet, da dies die Voraussetzung für die Anwendung parametrischer Testverfahren ist. War eine Normalverteilung gegeben, wurde anschließend ein einseitiger 2-Stichproben-t-Test für abhängige Stichproben (Messwiederholungsdesign) durchgeführt. Erfüllte die Stichprobe die Anforderungen einer Normalverteilung nicht (Proteinurie und Resistance Index), wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt. Da nicht alle statistisch signifikanten Ergebnisse auch klinisch relevant sein müssen, wurde überdies zur Beurteilung der Effektstärke der Cohens d berechnet. Nach der allgemein angewendeten Praxis nach Cohen (1988) wird ein Cohens d zwischen 0,5 und 0,8 als ein mittlerer und ein Cohens d größer als 0,8 als starker Effekt angesehen (Cohen 1988). Post hoc wurde die Power der signifikanten Ergebnisse bestimmt, um festzustellen, ob die Ergebnisse auf die Grundgesamtheit der gemessenen Stichprobe übertragbar sind.

Der Verlauf der eGFR vor und nach der Umstellung wurde mit einer unterbrochenen Zeitreihenanalyse näher untersucht. Mittels linearer Regressiosanalyse konnte der Zusammenhang zwischen der Zeit vor und nach der Umstellung auf Belatacept und der eGFR statistisch beschrieben werden. Durch die Berechnung der Steigung der Graphen konnte der Trend des eGFR-Verlaufs analysiert werden. Außerdem gibt die lineare Regression Aufschluss über das Niveau der Werte (y-Achsenabschnitt). Um die Güte der Regressionsanalyse zu bestimmen, wurde der Determinationskoeffizient (R^2) berechnet. Dieser beschreibt die Anpassungsgüte der Regressionsgerade an die Punktwolke der Daten. Er kann Werte zwischen null (kein linearer Zusammenhang) und eins (perfekter linearer Zusammenhang) annehmen.

In den Abbildungen wurden Signifikanzen von $p < 0,05$ mit einem Stern (*), $p < 0,01$ mit zwei Sternen (**) und $p < 0,001$ mit drei Sternen (***) gekennzeichnet. Nicht signifikante p-Werte wurden mit $p = \text{n.s.}$ (nicht signifikant) bezeichnet.

Die Daten wurden mithilfe von Microsoft Excel, IBM SPSS Statistik für Windows, Graph pad Prism 7 und G*Power 3.1 analysiert.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Tabelle 2 und 3 geben einen Überblick über die Charakteristika der Patienten nach Nierentransplantation und der entsprechenden Organspender. Alle Patienten dieser Studie wurden für ein Jahr nach der Umstellung weiter beobachtet. Insgesamt wurden 20 Patienten in die Studie eingeschlossen. Beide Geschlechter sind gleichermaßen repräsentiert. Das durchschnittliche Alter der Transplantatempfänger bei Transplantation betrug 52 (\pm 15) Jahre. Die immunsuppressive Therapie wurde im Durchschnitt zwei Jahre und fünf Monate nach Transplantation auf Belatacept umgestellt. Alle Patienten erhielten vor der Umstellung auf Belatacept den CNI Tacrolimus.

Spendercharakteristika	
Spendertyp (n, %)	
- Lebendspender	7 (35 %)
- Leichenspender	13 (65 %)
- ECD	5 (38 %)
- SCD	8 (62 %)
Spenderalter (in Jahren, \pm SD)	57 (\pm 11)

Tabelle 2: Spendercharakteristika. Zur Einteilung der Spenderqualität wurden die Organe in expanded criteria donor (ECD-) Organe und standard criteria donor (SCD-) Organe eingeteilt. Alle Spenderorgane, die folgende Kriterien erfüllten, wurden als ECD-Organ kategorisiert: Spenderalter \geq 60 Jahre oder Spender zwischen 50 und 59 Jahren mit mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren: zerebrovaskuläre Ereignisse in der Vergangenheit, Bluthochdruck, ein Serumkreatinin über 1,5 mg/d, eine kalte Ischämiezeit über 24 Stunden oder eine Nierenspende nach Herztod (Metzger *et al.* 2003). Alle anderen Organe wurden als SCD-Organ klassifiziert. n: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung, ECD: expanded criteria donor, SCD: standard criteria donor.

Charakteristika der Empfänger		
Alter bei Transplantation (in Jahren, \pm SD)	52	(\pm 15)
Zeit von Transplantation bis Umstellung auf Belatacept (in Jahren, \pm SD)	2,4	(\pm 3)
Geschlecht (m / w)	10 / 10	
Zeit an Dialyse vor Transplantation (in Monaten, \pm SD)	62	(\pm 47)
Ursache der terminalen Nierenkrankheit (n, %)		
- Glomerulonephritis	5	(25 %)
- Diabetes	3	(15 %)
- Renovaskulär / Hypertonus	2	(10 %)
- genetische Nierenerkrankungen	2	(10 %)
- Autoimmunerkrankungen (LE, ANCA-Vaskulitis)	2	(10 %)
- interstitielle Nephritis	2	(10 %)
- andere Gründe	4	(20 %)
Kalte Ischämiezeit (in Stunden, \pm SD)	7,5	(\pm 4,8)
Warme Ischämiezeit (in Stunden, \pm SD)	0,6	(\pm 0,2)
Vorherige Anzahl an Nierentransplantationen (n, %)		
- 0	16	(80 %)
- \geq 1	4	(20 %)
HLA-Mismatches (HLA-A / B / DR; n, %)		
- 0	6	(30 %)
- 1	2	(10 %)
- 2	5	(25 %)
- 3	3	(15 %)
- \geq 4	4	(20 %)
PRA (n, %)		
- < 20%	11	(55 %)
- \geq 20%	2	(10 %)
CMV-Status (n, %)		
- D-, R- / D-, R+	17	(85 %)
- D+, R-	3	(15 %)
Calcineurininhibitor (n, %)		
- Cyclosporin A	0	(0 %)
- Tacrolimus	20	(100 %)
Weitere Immunsuppression (n, %)		
- MMF / MPA	16	(80 %)
- Azathioprin	2	(10 %)
- Leflunomid	2	(10 %)
Steroid-freies Regimen (n, %)	1	(5 %)

Tabelle 3: Empfängercharakteristika: Die Größe der Studienpopulation beträgt 20 Patienten (zehn Frauen, zehn Männer). n: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung, m: männlich, w: weiblich, LE: Lupus erythematoses, ANCA: Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper, HLA: Human Leucocyte Antigen, PRA: Panel Reactive Aantibody, MMF: Mycophenolat-Mofetil, MPA: Mycophenolsäure, CMV: Zytomegalievirus.

3.2 Gründe für die Umstellung des immunsuppressiven Regimes

Die Entscheidung zur Umstellung von Tacrolimus auf Belatacept wurde aufgrund einer sich verschlechternden Transplantatfunktion (Transplantat-Dysfunktion) und / oder CNI Nebenwirkungen gefällt. Bei 18 der 20 Patienten wurde vor der Umstellung auf Belatacept mindestens eine Nierenbiopsie durchgeführt (Tabelle 4). Fünfzehn Patienten wurden vor der Umstellung mehr als einmal biopsiert. Die Hauptgründe für die Umstellung der immunsuppressiven Therapie waren chronische Transplantat Dysfunktion mit marginaler Transplantatfunktion, CNI-Toxizität und thrombotische Mikroangiopathie (Abbildung 4). Ein Patient litt unter einem anderweitig nicht erklärbaren neuropathischen Schmerzsyndrom (Calcineurininhibitor induziertes Schmerzsyndrom (CIPS)), welches sich durch Schmerzen in den Sprunggelenken und Knien äußerte, für die sich keine andere Ursache finden ließ. Nach der Umstellung auf Belatacept verbesserten sich bei diesem Patienten die klinischen Symptome deutlich.

In sechs von zehn Fällen ging der CNI-Toxizität (der häufigste Grund für die Umstellung) eine biopsisch gesicherte akute Rejektion voraus. In zwei Fällen wurden typische toxische Nebenwirkungen von Tacrolimus gemeinsam mit einer Polyomavirusnephropathie beobachtet. Eine CNI-Toxizität wurde in vier Fällen klinisch vermutet, da kein anderer Grund den histologisch gesicherten akuten tubulären Schaden oder die abnehmende Transplantatfunktion im Zusammenhang mit den hohen Tacrolimus-Blutspiegeln erklären konnte.

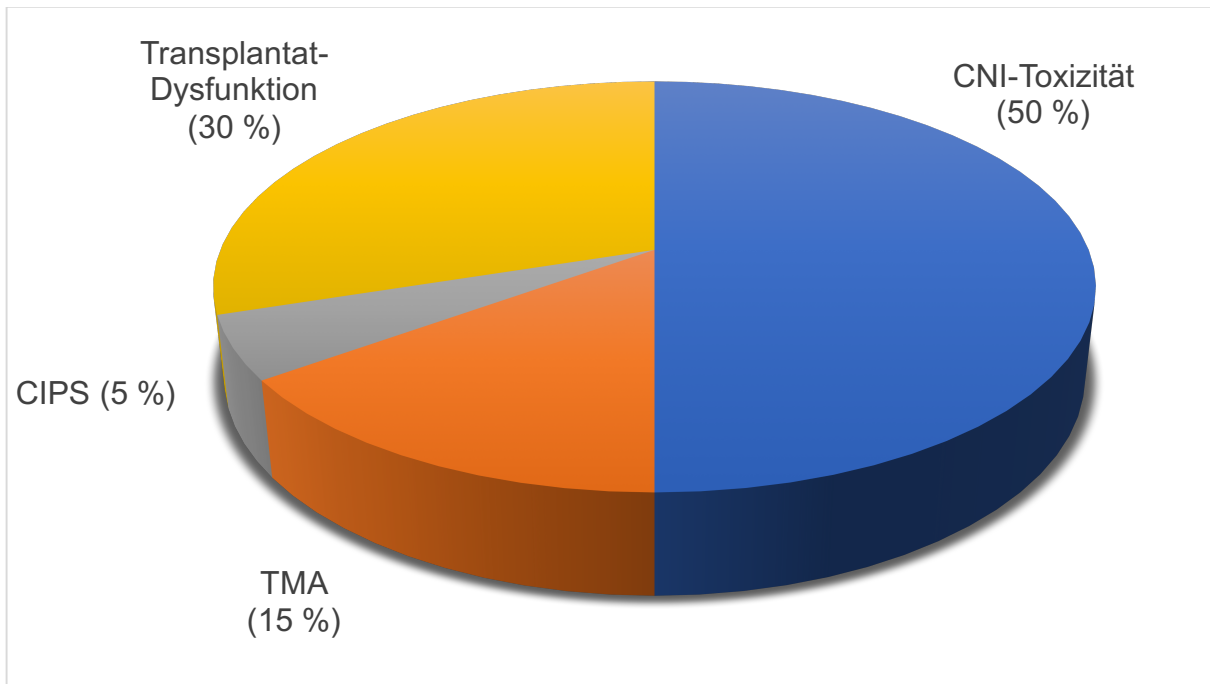


Abbildung 4: Gründe für Therapiewechsel. CNI-Toxizität: Calcineurininhibitor-Toxizität, CIPS: Calcineurininhibitor induced pain syndrome, TMA: Thrombotische Mikroangiopathie, Transplantat-Dysfunktion: Transplantat nahm nach der Transplantation seine Funktion nur unzureichend auf und erreichte auch im Verlauf keine befriedigende Funktion oder Umstellung auf Belatacept auf Grund einer Dysfunktion des Transplantats.

Klinische Indikation für Umstellung von Tacrolimus auf Belatacept	Biopsieergebnis aus Biopsie vor der Umstellung auf Belatacept
Calcineurininhibitor-Toxizität (n = 10)	<ul style="list-style-type: none"> - CNI-Toxizität; Kategorie 3 und 6 (g0, i1, t2, ti1, v0, ptc2, ah0, mm1, C4d0, cg0, ci0, ct1, cv0) - CNI-Toxizität; Kategorie 6 (g0, i0, t0, v0, ptc0, ah1, mm0, C4d0, cg0, ci1, ct0, cv0) - CNI Toxizität, Polyomavirus-Nephropathie; Kategorie 6 (g1, i1, t1, ti2, v0, ptc1, ah2, mm0, C4d0, cg0, ci1, ct1, cv0) - Kategorie 6 (g0, i1, t0, ti2, v0, ptc0, ah3, mm2, C4d0, cg0, ci2, ct2, cv0) - CNI-Toxizität; Kategorie 6 (g0, i1, t0, v0, ptc0, ah0, mm0, C4d0, cg0, ci1, ct1, cv0) - CNI-Toxizität; Kategorie 6 (g0, i0, t0, ti1, v0, ptc0, ah0, mm1, C4d0, cg0, ci0, ct1, cv0) - CNI-Toxizität; Kategorie 3 (g0, i1, t2, v0, ptc0, ah2, mm0, cg0, ci0, ct0, cv0) - Polyomavirus-Nephropathie, zelluläre Rejektion, intimale Arteriitis (v2) - CNI-Toxizität; Kategorie 4 * (g0,i3,t3,v0, C4d0) - CNI Toxizität; Kategorie 4 (Grad Ia) * Akuter tubulärer Schaden intrarenale Arteriosklerose (i2, t2)
Transplantat-Dys-/Nonfunktion (n = 6)	<ul style="list-style-type: none"> - Kategorie 6 (g0, i0, t0, v0, ah3, mm1, C4d0, cg0, ci0, ct0, cv0) - Kategorie 6 (g0, i0, t0, ti0, v0, ptc0, ah0, mm0, C4d0, cg0, ci0, ct0, cv0) - Kategorie 5 (Grad III) und 6 (g0, t0, ti3, v0, ptc0, ah3, mm3, C4d0, cg0, ci3, ct3, cv1) - Kategorie 6 (g0, i1, t0, ti1, v0, ptc0, ah0, mm1, C4d0, cg0, ci1, ct1, cv0) - Mittelgradige tubuläre Atrophie und tubulointerstitielle Fibrose, keine akute Rejektion - Keine Biopsie
Thrombotische Mikroangiopathie (n = 3)	<ul style="list-style-type: none"> - Dezente thrombotische Mikroangiopathie; Kategorie 6 (g0, i1, t0, v0, ptc0, ah1, mm1, C4d0, cg0, ci1, ct1, cv0) - Schwere thrombotische Mikroangiopathie, CNI-Toxizität; Kategorie 6 (g0, i0, t0, ti1, v0, ptc0, ah1, mm2, C4d0, cg0, ci0, ct0, cv0) - Thrombotische Mikroangiopathie; Kategorie 6 (g0, i1, t0, v0, ptc0, ah1, mm0, C4d0, cg0, ci1, ct1, cv0)
CIPS (n = 1)	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Biopsie

Tabelle 4: Biopsieergebnisse vor der Umstellung. Soweit Biopsien aus der Zeit vor der Umstellung vorhanden waren, wurden diese ausgewertet. Die Begutachtung erfolgte immer durch den gleichen Pathologen nach der aktuellen Banff-Klassifikation. Zur Erklärung der Abkürzungen im Rahmen der Banff-Klassifikation wird auf Tabelle 5 und 6 verwiesen. CIPS: Calcineurininhibitor-induziertes Schmerzsyndrom, * Biopsien wurden nicht direkt vor der Umstellung auf Belatacept durchgeführt.

Abkürzung	Bedeutung
g	Glomerulitis
- g0	- keine
- g1 / 2 / 3	- < 25 % der Glomeruli / 25-75 % / > 75 % der Glomeruli
i	Interstitielle Entzündung, Mononuclear cell interstitial inflammation
- i0	- keine Entzündung (< 10 % des Parenchyms)
- i1 / 2 / 3	- 10-25 % / 26-50 % / > 50 % des Parenchyms entzündet
t	Tubulitis
- t0	- keine mononukleären Zellen in Tubuli
- t1 / 2 / 3	- Stellen mit 1-4 / 5-10 / > 10 Zellen / tubulären Querschnitt
v	Intimale Arteriitis
- v0	- keine Arteriitis
- v1	- milde bis moderate Arteriitis in mindestens einem Querschnitt
- v2	- schwere intimale Arteriitis mit Verlust von mindestens 25 % des Lumens in mindestens einem Querschnitt
- v3	- transmurale Arteriitis und/oder Veränderungen des Fibrinoids in den Arterien und Nekrosen von glatten Muskelzellen der Media mit Lymphozyten-Infiltration
ptc	Peritubuläre Kapillaritis
- ptc0	- keine signifikanten peritubulären entzündlichen Veränderungen
- ptc1 / 2 / 3	- kortikale peritubuläre Kapillare mit 3-4 / 5-10 / > 10 luminalen Entzündungszellen
ah	Arteriöläre hyaline Verdickung
- ah0	- keine PAS-positive hyaline Verdickung
- ah1 / 2 / 3	- mild-bis moderate/ moderate bis schwere/ schwere PAS-positive hyaline Verdickung in mindestens einer / mehr als einer / vielen Arteriolen
mm	Vermehrung der mesangialen Matrix
- mm0	- keine
- mm1 / 2 / 3	- bis zu 25 % / 26-60 % / > 50 % der nichtsklerotischen Glomeruli betroffen
cg	Allograph Glomerulopathie
- cg0	- keine Glomerulopathie
- cg1 / 2 / 3 / 4	- Doppelkonturen in ≤ 25 % / 26-50 % / ≥ 60 % der peripheren Kapillarschlingen
ci	Interstitielle Fibrose
- ci0 / 1 / 2 / 3	- in bis zu 5 % / 6-25 % (mild) / 26-50 % (moderat) / > 50 % (schwer) der Nierenrinde
ct	Tubuläre Atrophie
- ct0	- keine
- ct1 / 2 / 3	- in ≤ 25 % / 26-60 % / > 50 % der Tubuli der Nierenrinde
cv	Vaskuläre Fibrose mit Verdickung der Intima
- c0	- keine chronischen Veränderungen
- cv1 / 2 / 3	- Vaskuläre Verengung des Lumens um > 25 % / 26-50 % / > 50 % durch fibrointimale Verdickung der Arterien

Tabelle 5: Die Banff-Klassifikation von Nierenbiopsien. Die Banff-Klassifikation wurde 1997 eingeführt und ermöglicht eine standardisierte Beurteilung der Transplantatbiopsien. Übersetzt aus *Am J Transplant* (Haas *et al.* 2014; Solez, K. *et al.* 2008; Solez, K. *et al.* 2007) und *Kidney Int* (Racusen *et al.* 1999; Solez, K. *et al.* 1993).

Kategorie	Bedeutung
Kategorie 1	normal
Kategorie 2	Antikörper-vermittelte Rejektion, zumindest zum Teil aufgrund von Anti-Donor-Antikörpern
- A	- sofort (hyperakut)
- B	- verspätet (beschleunigt akut)
Kategorie 3	Borderline Veränderungen: verdächtig für eine akute Abstoßung (keine intimale Arteriitis, aber stellenweise milde Tubulitis)
Kategorie 4	Akute T-Zell-vermittelte Rejektion
- Grad I	- tubulointerstitielle Abstoßung ohne Arteriitis
- Grad IA	- signifikante interstitielle Infiltration und teils moderater Tubulitis
- Grad IB	- signifikante interstitielle Infiltration und teils schwere Tubulitis
- Grad II	- vaskuläre Abstoßung
- Grad IIA	- milde bis moderate intimale Arteriitis (v1)
- Grad IIB	- schwere intimale Arteriitis (v2)
- Grad III	- schwere Abstoßungsreaktion mit transmuraler Arteriitis und/oder Veränderungen des Fibrinoids in den Arterien und Nekrosen von glatten Muskelzellen der Media (v3)
Kategorie 5	Chronische Transplantatnephropathie /-sklerose
- Grad I	- milde interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie
- Grad II	- moderate interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie
- Grad III	- schwere interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie
Kategorie 6	andere Veränderungen, die nicht einer Rejektion zugeordnet werden

Tabelle 6: Die Banff-Klassifikation von Rejektionen. Übersetzt aus *Am J Transplant* (Haas *et al.* 2014; Solez, K. *et al.* 2008; Solez, K. *et al.* 2007) und *Kidney Int* (Racusen *et al.* 1999; Solez, K. *et al.* 1993).

3.3 Nierenfunktion, Proteinurie und akute Rejektionen

Zum Zeitpunkt der Umstellung lag die durchschnittliche eGFR bei 22,2 (\pm 9,4) ml/min. 13 der 20 Patienten hatten kurz vor der Umstellung eine eGFR < 25 ml/min. Alle Patienten hatten am Ende der Nachbeobachtungszeit ein funktionierendes Transplantat. Die eGFR war bereits eine Woche nach der Umstellung leicht angestiegen (von eGFR 22,2 (\pm 9,4) ml/min auf eGFR 24,3 (\pm 13,9) ml/min). Im weiteren Verlauf steigerte sich die eGFR auf 28,3 (\pm 10,1) ml/min nach einem und 34,4 (\pm 12,3) ml/min nach sechs Monaten. Zwölf Monate nach der Umstellung betrug die eGFR 32,1 (\pm 12,6) ml/min (Abbildung 5). Dies bedeutete für 9 der 20 Patienten eine

Verbesserung des eGFR um ein CKD-Stadium (National Kidney Foundation 2002). Ein Vergleich der eGFR-Messungen vor ($M_{\text{vorher}} = 23,62 (\pm 9,70)$ ml/min) und nach ($M_{\text{nachher}} = 30,57 (\pm 10,14)$ ml/min) der Umstellung auf Belatacept mit einem abhängigen t-Test bewies eine signifikante Verbesserung der eGFR ($p < 0,001$, $t(19) = 4,31$, $d = -0,7$, Power $(1-\beta) = 0,91$). Hierfür wurden alle erhobenen eGFR-Werte vor der Umstellung zu einem arithmetischen Mittelwert zusammengefasst (M_{vorher}) und mit dem arithmetischen Mittelwert nach der Umstellung (M_{nachher}) verglichen. Eine lineare Regressionsanalyse zeigte eine Slope-Umkehr der eGFR (vorher: $b_1 = -2,43$, $p < 0,05$; danach: $b_1 = 0,59$, $p < 0,05$) und einen höheren Achsenabschnitt nach der Umstellung (vorher: $b_0 = 22,01$, $p < 0,01$, danach: $b_0 = 27,40$, $p < 0,01$).

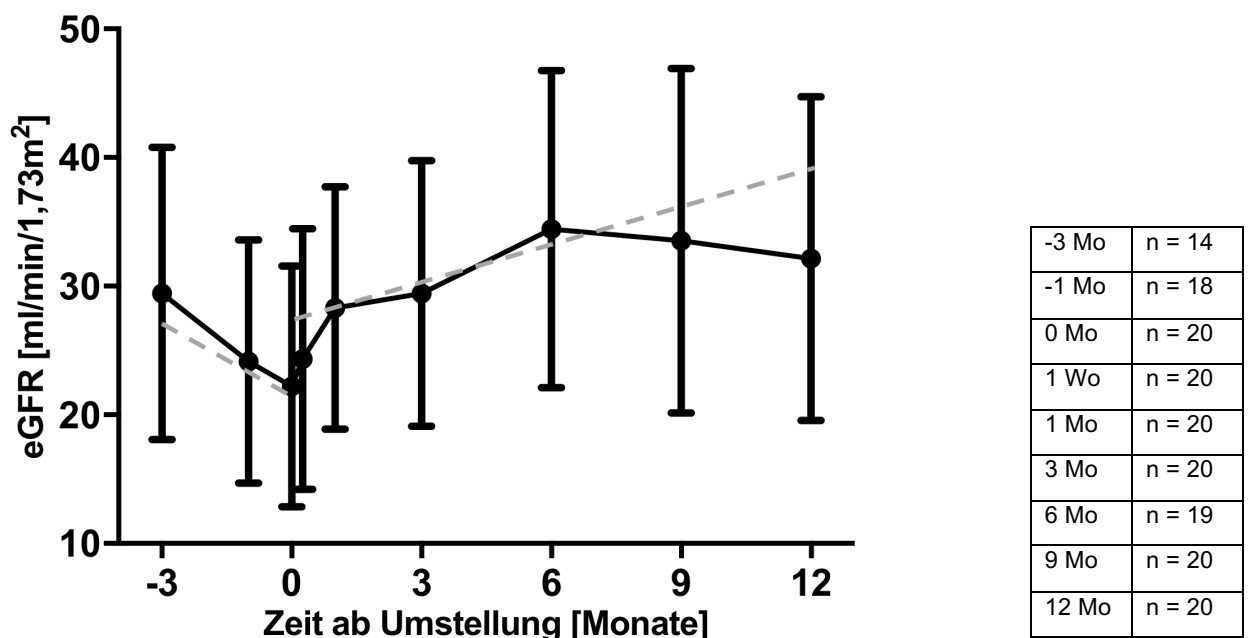


Abbildung 5: Entwicklung der Nierenfunktion nach der Umstellung auf Belatacept - Kumulierte Daten aller Patienten. Die eGFR stieg nach der Umstellung auf Belatacept signifikant an ($p < 0,001$, $t(19) = 4,31$, $d = -0,7$, Power $(1-\text{Beta}) = 0,91$, t-Test für abhängige Studiengruppen). Die lineare Regressionsanalyse (grau gestrichelte Linie) zeigt eine Umkehr des eGFR-Trends nach der Umstellung und zusätzlich eine Änderung des Niveaus der Daten, denn der Achsenabschnitt der Regressionsgeraden ist höher als vor der Umstellung auf Belatacept (davor: $y = -2,43x + 22,011$, $R^2 = 0,065$; danach: $y = 0,588x + 27,402$, $R^2 = 0,037$, alle p-Werte $< 0,05$).

Nur bei einem der zwanzig Patienten kam es nach einem Monat nicht zur Verbesserung der Nierenfunktion. Bei diesem Patienten wurde eine zweite Biopsie nach sechs Wochen durchgeführt, die noch persistierende Zeichen einer CNI-Toxizität zeigte. In den folgenden Wochen stieg auch bei diesem Patienten die eGFR an und war ein Jahr nach der Umstellung 10 ml/min höher als vor der Umstellung. Am stärksten von der Umstellung auf Belatacept profitiert haben im untersuchten Patientenkollektiv die Patienten mit einer Transplantat-Dysfunktion (von eGFR = 22,2 ml/min/1,73m² auf 37,7 ml/min/1,73m² nach einem Jahr) (Abbildung 6). Auch konnte beobachtet werden, dass die Patienten, die vor der Umstellung eine schlechtere Nierenfunktion hatten, in dieser Studie tendenziell stärker von der Umstellung profitierten, als die Patienten mit besserer Nierenfunktion vor der Umstellung (eGFR < Median: von 15 ml/min/1,73m² auf 27,1 ml/min/1,73m² nach einem Jahr vs. eGFR > Median: von 29,3 ml/min/1,73m² auf 37,2 ml/min/1,73m² nach einem Jahr) (Abbildung 7, Tabelle 6).

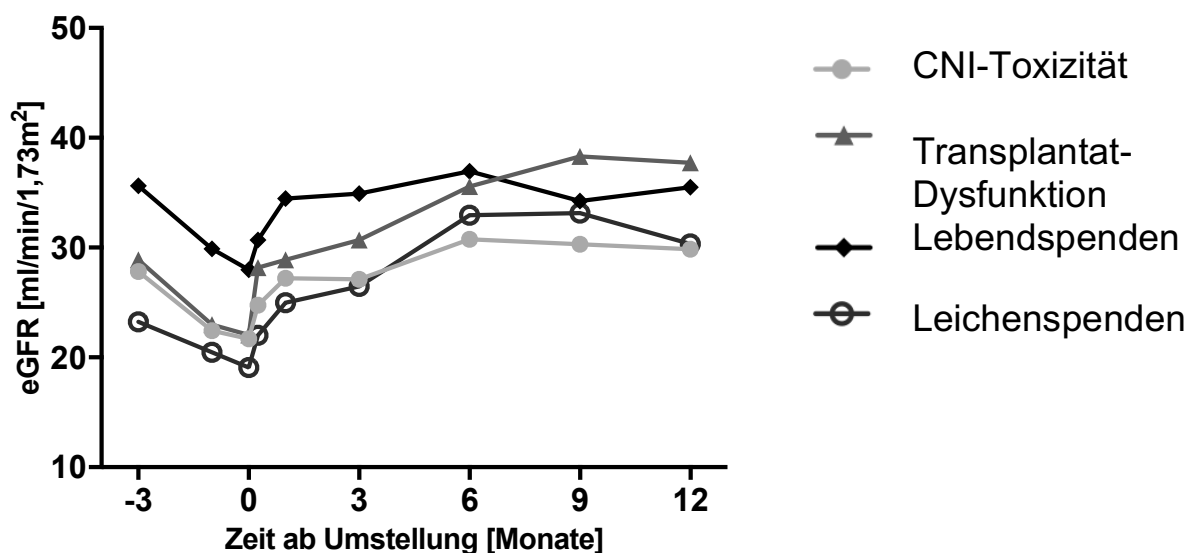


Abbildung 6: Entwicklung der Nierenfunktion nach Konversion auf Belatacept: Änderung der Nierenfunktion gruppiert nach klinischer Indikation für Umstellung auf Belatacept oder Spendercharakteristika. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, berechnet nach der CKD-Epi-Formel. CNI-Toxizität: Calcineurininhibitor-induzierte Toxizität, TMA: thrombotische Mikroangiopathie, CKD: chronic kidney disease.

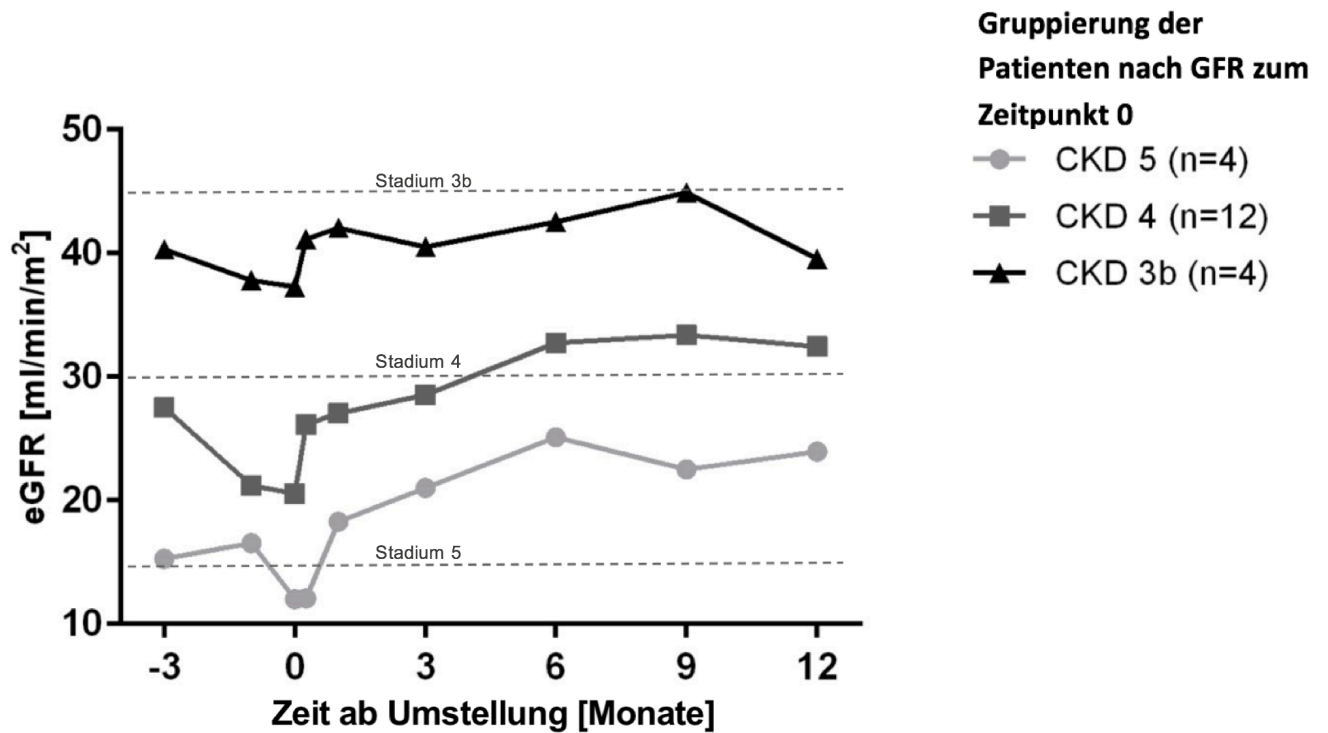


Abbildung 7: Entwicklung der Nierenfunktion nach Konversion auf Belatacept: Änderung der Nierenfunktion gruppiert nach CKD-Stadium. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Umstellung anhand der eGFR in das entsprechende CKD-Stadium eingeteilt. CKD: chronic kidney disease, chronische Nierenkrankheit, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

	Baseline eGFR (ml/min)	Monat 1 eGFR (ml/min)	Monat 6 eGFR (ml/min)	Monat 12 eGFR (ml/min)	Durchschnitt- liche Änderung Baseline vs 12 Monate (ml/min)
Gesamt (n = 20)	22,2 (± 9,4)	28,3 (± 10,1)	34,4 (± 12,3)	32,1 (± 12,6)	9,9
CNI Toxizität (n = 10)	21,7 (± 8,2)	27,2 (± 8,7)	30,8 (± 9,5)	29,8 (± 8,5)	8,1
TMA (n = 3)	17,4 (± 7,2)	25,6 (± 3,8)	43 (± 4,8)	30 (± 6,0)	12,7
Transplantat- Dys- / Nonfunktion (n = 6)	22 (± 10,5)	28,9 (± 10,3)	35,6 (± 17,9)	37,7 (± 21,0)	15,7
Lebendspender (n = 7)	28 (± 11,6)	34,5 (± 11,9)	37 (± 12,0)	35,5 (± 12,4)	7,5
Leichenspender (n = 13)	19,1 (± 6,5)	25 (± 6,0)	33,3 (± 12,8)	30,3 (± 12,8)	11,2
Stadium CKD 3b (n = 4)	37,3 (± 5,8)	42,1 (± 6,0)	42,6 (± 6,9)	39,6 (± 9,6)	2,3
Stadium CKD 4 (n = 12)	20,6 (± 4,3)	27,1 (± 5,5)	32,7 (± 12,7)	32,5 (± 13,7)	11,9
Stadium CKD 5 (n = 4)	12 (± 2,0)	18,3 (± 4,5)	25,1 (± 11,1)	24 (± 7,4)	12,0
eGFR > Median (n = 10)	29,3 (± 7,9)	33,9 (± 8,5)	38,5 (± 8,9)	37,2 (± 10,7)	7,9
eGFR < Median (n = 10)	15 (± 3,1)	22,7 (± 6,7)	30,7 (± 14,2)	27,1 (± 12,8)	12,0

Tabelle 7: Entwicklung der Nierenfunktion nach Konversion auf Belatacept: Änderung der Nierenfunktion gruppiert nach klinischer Indikation für Umstellung auf Belatacept, Spendercharakteristika oder CKD-Stadium. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, berechnet nach der CKD-Epi-Formel. CNI-Toxizität: Calcineurininhibitor-induzierte Toxizität, TMA: thrombotische Mikroangiopathie, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CKD-Epi-Formel: chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - Formel.

Die Umstellung hatte keinen signifikanten Einfluss auf eine leichtgradige Proteinurie der Patienten ($\text{Proteinurie}_{\text{vorher}} = 189 (\pm 214) \text{ mg/dl}$, $\text{Proteinurie}_{\text{danach}} = 148 (\pm 118) \text{ mg/dl}$, $p = \text{n. s.}$) (Abbildung 7). Des Weiteren hat die Umstellung auf Belatacept den Resistance-Index im Doppler-Ultraschall nicht signifikant beeinflusst ($\text{RI}_{\text{davor}} = 0,73 (\pm 0,09)$, $\text{RI}_{\text{danach}} = 0,72 (\pm 0,08)$, $p = \text{n. s.}$). In den zwölf Monaten vor der Umstellung auf Belatacept erlitten sechs Patienten eine bioptisch gesicherte akute Rejektion. Im Jahr nach der Umstellung wurde fünfmal

klinisch eine akute Rejektion vermutet, aber nur in zwei der fünf darauf erfolgten Biopsien konnte eine akute Rejektion (zelluläre Rejektion) bestätigt werden (Tabelle 8). In beiden Fällen ließ sich die akute Rejektion durch eine Steroidpulstherapie und in einem Fall durch eine zusätzliche Immunglobulingabe (Dosierung 3 x 20 g Intratect) gut kontrollieren. Keiner der Patienten verlor im Jahr nach der Umstellung sein Transplantat.

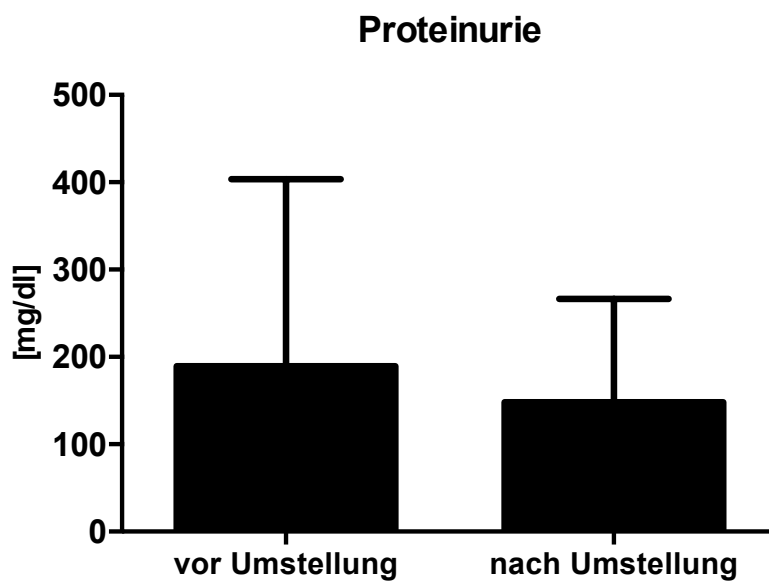


Abbildung 8: Proteinurie. Durchschnittliche Proteinurie im Jahr vor und nach der Umstellung. Eine Proteinurie von < 40 mg/dl war nicht messbar und wurde als null definiert. Es zeigte sich keine signifikante Änderung. Proteinurie_{davor} 189 (± 214) mg/dl, Proteinurie_{danach} 148 (± 118) mg/dl, n. s..

Nr.	Zeitspanne seit Umstellung in Wochen	Art der Rejektion	Banff-Kategorie	Therapie
1	21	Zelluläre Rejektion, IFTA Akute zelluläre	Kategorie 4 Typ IA, Kategorie 5 (Grad II)	Steroidpulstherapie, Intratect
2	42	Borderline-Rejektion	Kategorie 3	Steroidpulstherapie

Tabelle 8: Bioptisch gesicherte Rejektionen nach der Umstellung auf Belatacept. IFTA: interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie, Banff-Kategorien: siehe Tabelle 6.

3.4 Säure-Basen-Haushalt, Mineral- und Protein-Metabolismus

Das Serum-Bikarbonat stieg nach der Umstellung der Therapie signifikant von 24,4 (\pm 3,2) mmol/l auf 28,7 (\pm 2,6) mmol/l an ($p < 0,01$, $t(11) = 3,36$, $d = 1,5$, Power = 0,99). Zusätzlich wurde das Serum-Bikarbonat im Jahr nach der Umstellung mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Dafür wurde das Serum-Bikarbonat bei Patienten mit ähnlicher eGFR, aber andauernder CNI-Therapie, analysiert. Auch hier war das Serum-Bikarbonat bei den Studienteilnehmern nach der Umstellung deutlich höher als das der Kontrollgruppe (nach der Umstellung: 28,7 (\pm 2,6) mmol/l; Kontrollgruppe: 26,3 (\pm 3,9) mmol/l, $p < 0,01$, $t(11) = 2,78$, $d = 0,68$, Power = 0,71; Abbildung 8). 50 % der Studienteilnehmer hatten vor der Umstellung auf Belatacept eine metabolische Azidose ($\text{HCO}_3^- < 24$ mmol/l). Die Anionenlücke betrug bei den betroffenen Patienten im Mittel 11,72 (\pm 2,77) mmol/l. Nur einer dieser Patienten hatte mit 14,5 mmol/l eine vergrößerte Anionenlücke. Der Urin-pH war bei allen Patienten mit metabolischer Azidose kleiner als 5,5. Nach der Umstellung wies keiner der Patienten eine metabolische Azidose auf, alle Patienten lagen mit ihrem Bikarbonat-Wert über 24 mmol/l. Der pH-Wert im Blut der Patienten änderte sich nach Umstellung auf Belatacept nicht. Er lag vor der Umstellung bei 7,34 (\pm 0,03) und nach der Umstellung bei 7,36 (\pm 0,06) ($p = \text{n. s.}$). Bei den meisten Patienten wurde nach Therapieumstellung auf Belatacept die orale anti-azidotische Therapie mit Natriumhydrogencarbonat reduziert, bei keinem der Patienten wurde sie erhöht.

Die Parathormon-, Phosphat- und Albumin-Werte veränderten sich ebenfalls signifikant. Der Parathormon-Spiegel sank signifikant ab (vor der Umstellung: 125 (\pm 69,7) ng/l, danach: 80,7 (\pm 41) ng/l, $p < 0,01$, $t(10) = 3,31$, $d = 0,7$, Power = 0,7; Abbildung 9). Auch der Phosphat-Spiegel fiel nach der Umstellung signifikant ab (vor der Umstellung: 1,21 (\pm 0,37) mmol/l, nach der Umstellung: 1,08 (\pm 0,26) mmol/l, $p < 0,05$, $t(11) = 2,6$, $d = 0,3$, Power = 0,25; Abbildung 12) und das Albumin im Serum stieg signifikant an (vor der Umstellung: 3,95 (\pm 0,56) g/dl, nach der Umstellung: 4,4 (\pm 0,39) g/dl, $p < 0,01$, $t(11) = 2,76$, $d = 0,9$, Power = 0,9; Abbildung 13). Weder das Gesamt-Kalzium noch das ionisierte Kalzium veränderten sich nach der Umstellung signifikant (Abbildung 10 und 11).

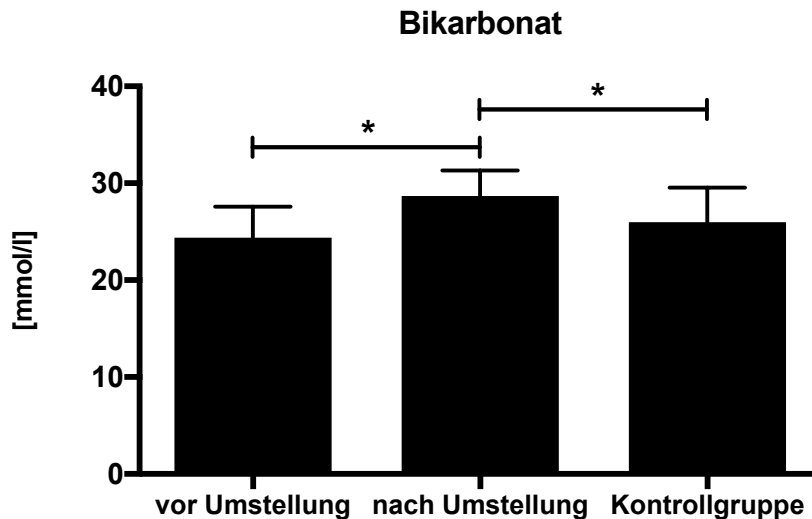


Abbildung 9: Säure-Basen-Haushalt und Knochenstoffwechsel. Durchschnittlicher Bikarbonat-Wert aus venöser Blutgasanalyse im Jahr vor und nach der Umstellung. Die Serum-Bikarbonatkonzentration stieg nach der Umstellung auf Belatacept signifikant von 24,4 (± 3,2) mmol/l auf 28,7 (± 2,6) mmol/l ($p < 0,01$, $t(11) = 3,36$, $d = 1,5$, Power = 0,99) an und unterschied sich signifikant von der Kontrollgruppe (eGFR-gematchte Nierentransplantatempfänger mit Tacrolimus-basierter Immunsuppression) (28,7 (± 3,2) mmol/l vs. 26,3 (± 3,9) mmol/l, $p < 0,01$, $t(11) = 2,78$, $d = 0,7$, Power = 0,71).

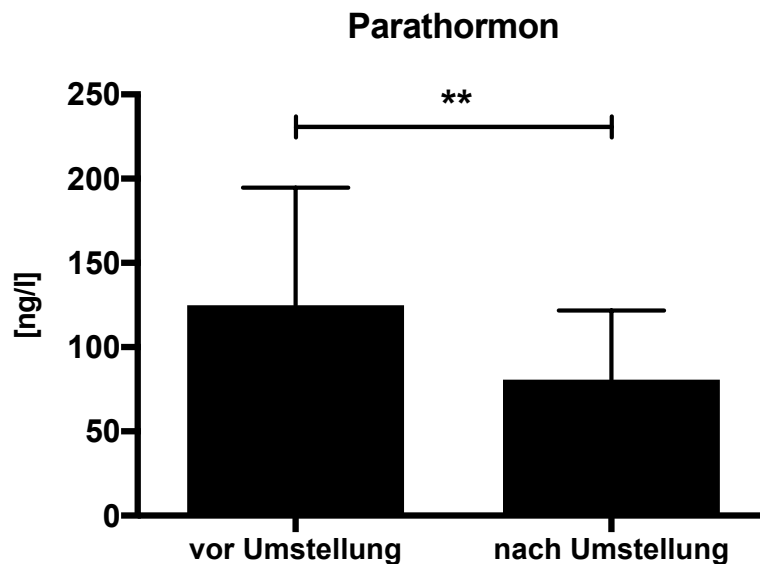


Abbildung 10: Parathormon. Ausgewertet wurden alle Werte im Jahr vor der Umstellung, aber mindestens fünf Tage nach Nierentransplantation, und alle Werte im Jahr nach der Umstellung, aber mindestens zwei Wochen nach der ersten Belataceptgabe. Waren mehrere Werte von einem Patienten vorhanden, wurden diese jeweils zu einem Mittelwert zusammengefasst. Das Parathormon fiel nach der Umstellung auf Belatacept signifikant ab. Davor: 125 (± 69,7) ng/l, danach: 80,7 (± 41) ng/l, $p < 0,01$, $t(10) = 3,31$, $d = 0,7$, Power = 0,7.

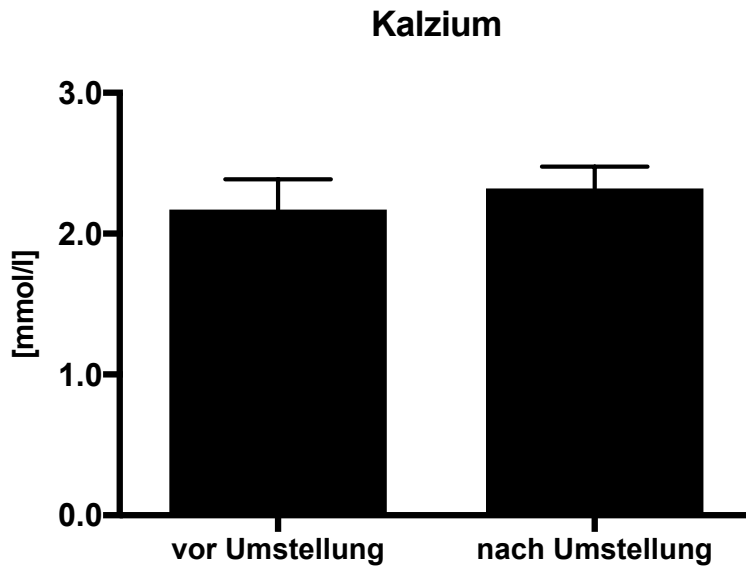


Abbildung 11: Kalzium im Serum. Die Daten wurden äquivalent zu den Parathormon-Daten erhoben. Es kam zu keiner signifikanten Änderung. Serum Kalzium: davor; 2,17 (\pm 0,21) mmol/l, danach: 2,32 (\pm 0,15) mmol/l, $p = n.s.$.

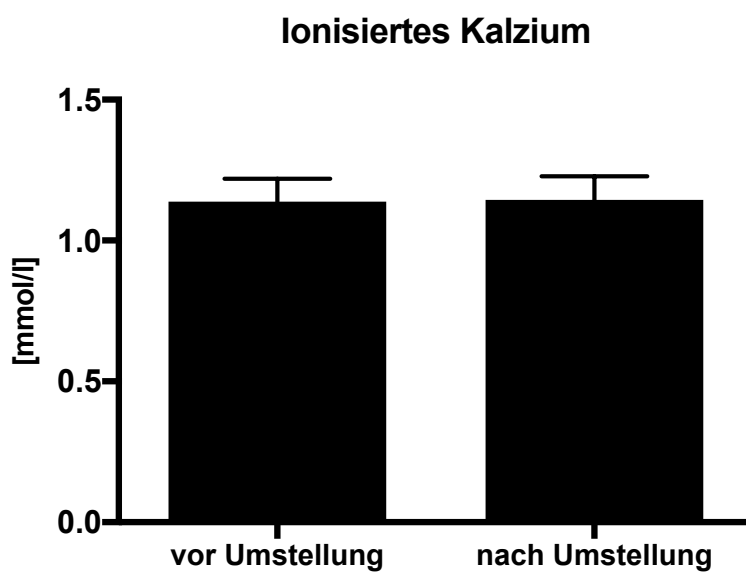


Abbildung 12: Ionisiertes Kalzium im Serum. Die Daten wurden äquivalent zu den Parathormon-Daten erhoben. Es kam zu keiner signifikanten Änderung. Ionisiertes Kalzium: davor: 1,13 (\pm 0,08) mmol/l, danach: 1,14 (\pm 0,08) mmol/l, $p = n.s.$.

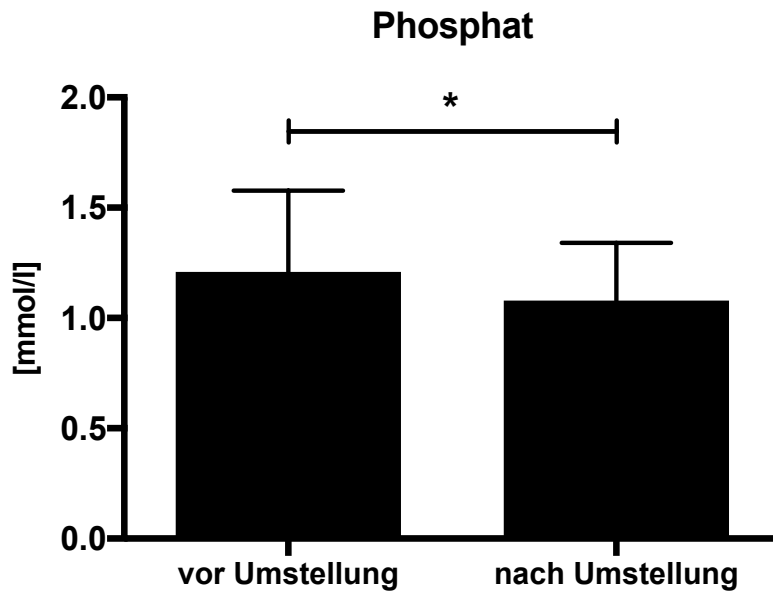


Abbildung 13: Phosphat im Serum. Die Daten wurden äquivalent zu den Parathormon-Daten erhoben. Das Phosphat im Serum fiel nach der Umstellung signifikant ab. Davor: 1,21 (± 0,37) mmol/l, danach: 1,08 (± 0,26) mmol/l, $p < 0,05$, $t(11) = 2,6$, $d = 0,3$, Power = 0,25.

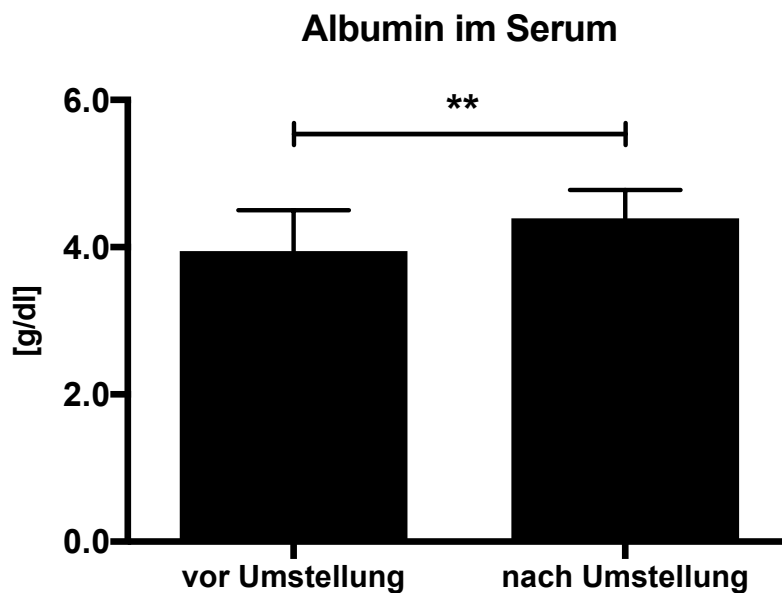


Abbildung 14: Albumin im Serum. Die Daten wurden äquivalent zu den Parathormon-Daten erhoben. Das Albumin im Serum stieg nach der Umstellung auf Belatacept signifikant an. Davor: 3,95 (± 0,56) g/dl, danach 4,4 (± 0,39) g/dl, $p < 0,01$, $t(11) = 2,76$, $d = 0,9$, Power = 0,9.

3.5 Komplikationen von Belatacept und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Drei Patienten erlitten nach der Umstellung eine asymptomatische CMV-Infektion und drei Patienten litten unter einer Polyomavirus-Infektion (> 10.000 Kopien/ml). Bei zwei der drei Patienten mit Polyomavirus-Infektion bestand diese bereits vor der Umstellung auf Belatacept (Tabelle 9). Bei keinem der von CMV betroffenen Patienten lag eine Risikokonstellation (CMV D+ / R-) vor. Es traten keine schwerwiegenden Pilzinfektionen oder bakterielle Infektionen auf. Kein Patient erlitt während der Nachbeobachtungszeit eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) oder eine Tuberkulose (neu oder reaktiviert). Auch erkrankte während der Nachbeobachtungszeit kein Patient an einer malignen Erkrankung, insbesondere trat kein PTLD auf. Diese Erkrankungen gehören zu den Hauptsicherheitsbedenken unter Belatacept-Therapie (Medina Pestana *et al.* 2012). Die kardiovaskulären Risikofaktoren veränderten sich im ersten Jahr nicht signifikant, insbesondere der Blutdruck war vor und nach der Umstellung gleich (Tabelle 9). Keiner der Patienten erlitt ein kardiovaskuläres Ereignis (TIA, Schlaganfall, Myokardinfarkt).

Events im Jahr nach der Umstellung	Anzahl
Biopsisch gesicherte Rejektionen (gesamt)	2
- Akute zelluläre Rejektion	1
- Akute zelluläre Borderline-Rejektion	1
EBV – Reaktivierungen	0
CMV – Reaktivierungen	3
BKV – Reaktivierungen > 10.000 cop/ml	3
Malignome (z.B. PTLD)	0

Tabelle 9: Infektionen, Hospitalisationen und Malignome. Es trat im Jahr nach der Umstellung keine Tuberkulose auf. Kein Patient erkrankte im Jahr nach der Umstellung an einer PML, einem PTLD oder einem anderen Malignom. Bei zwei der drei Patienten, bei denen im Jahr nach der Umstellung eine BK-Virämie mit mehr als 10.000 cop/ml festgestellt wurde, begann diese schon vor der Umstellung auf Belatacept. Insgesamt erlitten drei Patienten eine CMV-Reaktivierung, wobei diese allesamt asymptomatisch verliefen. EBV: Epstein-Barr-Virus, CMV: Zytomegalievirus, BKV: humanes Polyomavirus 1, PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie, PTLD: Post-transplant lymphoproliferative disorder.

	Durchschnitt vor Umstellung (SD)		Durchschnitt nach Umstellung (SD)		p-Wert
Blutdruck systolisch [mmHg] (n=14)	132	(± 12)	131	(± 12)	n.s.
Blutdruck diastolisch [mmHg] (n = 14)	76	(± 8)	76	(± 9)	n.s.
MAP [mmHg] (n = 14)	95	(± 7)	94	(± 7)	n.s.
HbA1c [%] (n = 8)	6,5	(± 1,2)	6,0	(± 0,7)	n.s.
Gesamt-Cholesterin [mg/dl] (n = 13)	188	(± 45)	212	(± 86)	n.s.
Triacylglyceride [mg/dl] (n = 12)	181	(± 70)	170	(± 81)	n.s.

Tabelle 10: Kardiovaskuläres Risikoprofil. Einbezogen wurden alle Werte im letzten Jahr vor der Umstellung, die mindestens zwei Monate nach dem Transplantationszeitpunkt, sowie alle Werte nach der Umstellung, die mindestens zwei Monate und höchstens 13,5 Monate nach der Umstellung, erhoben wurden. Im Jahr nach der Umstellung traten bei keinem Patienten kardiovaskuläre Ereignisse (TIA, Schlaganfall, Herzinfarkt) auf. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich. SD: Standardabweichung, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, TIA: transitorische ischämische Attacke, p = n.s..

4 Diskussion

Aus dieser Studie lassen sich drei Hauptschlüsse ziehen. Erstens verbessert der Therapiewechsel auf Belatacept die Nierenfunktion der an CNI-Nebenwirkungen oder Transplantat-Dysfunktion leidenden Patienten deutlich. Zweitens ist die Immunsuppression nach der Umstellung auf Belatacept effektiv, da Rejektionen zuverlässig verhindert werden. Drittens hatte die Umstellung in dieser Studie einen positiven Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt und den Mineral- und Proteinmetabolismus der Patienten.

Insgesamt ist die Umstellung auf ein Belatacept-basiertes Immunsuppressionsregime als Therapie bei CNI-Nebenwirkungen oder marginaler Transplantatfunktion sicher, denn es kam nicht zum vermehrten Auftreten von Infektionen oder Rejektionen und die Umstellung hatte einen positiven Einfluss auf die Nierenfunktion, den Säure-Basen-Haushalt und Mineral- und Proteinmetabolismus. Somit bietet Belatacept eine Alternative bei Patienten mit CNI-Nebenwirkungen oder marginaler Transplantatfunktion.

Wenn es nach einer Nierentransplantation zu einer progressiven Abnahme der Nierenfunktion und gleichzeitig zu spät auftretender CNI-Intoleranz und CNI-Nebenwirkungen kommt, sind immunsuppressive Alternativen dringend notwendig. Der Einsatz von Belatacept als Therapie bei abnehmender Nierenfunktion oder CNI-Nebenwirkungen in dieser Situation ist ein neuer Ansatz, der bisher in nur wenigen Studien untersucht wurde. Bis heute bilden CNIs eine wichtige Säule der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation. Die Entwicklung von CNIs brachte große Fortschritte in der Transplantationsmedizin (The Canadian Multicentre Transplant Study Group 1983). Gerade im Langzeitverlauf bringen sie allerdings häufig schwerwiegende Probleme mit sich. Insbesondere die Nephrotoxizität und dadurch die progressive Abnahme der Nierenfunktion und der negative Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil limitieren ihren Einsatz. Daher wird schon lange intensiv nach Alternativen für Patienten mit CNI-Nebenwirkungen oder marginaler Transplantatfunktion unter CNI-Einnahme geforscht.

Ein einfacher Weg die CNI-Toxizität zu umgehen wäre das Absetzen oder die Reduktion der CNIs. In der randomisierten, multizentrischen CAESAR-Studie wurde

anhand von 536 Patienten das Absetzen von Cyclosporin A sechs Monate nach Transplantation und eine niedrig dosierte Cyclosporin A-Therapie *de novo* nach der Nierentransplantation getestet. Die Patienten beider Regimes erhielten eine Induktionstherapie mit Daclizumab. Als Kontrollarm fungierte ein Studienarm mit einer Cyclosporin A-Standardimmunsuppression. Alle Patienten erhielten zusätzlich Mycophenolat mofetil und ein Steroid. Nach zwölf Monaten unterschied sich die gemessene GFR der Studienarme nicht. In der Gruppe, in der Cyclosporin A abgesetzt wurde, war eine akute Rejektion allerdings signifikant häufiger (38 % vs. 25,4 % (niedrig dosierte Cyclosporin A-Therapie) vs. 27,5 % (Kontrollgruppe) (Ekberg *et al.* 2007a). In einer anderen Studie wurden 170 Patienten mit stabiler Nierenfunktion zwölf bis 30 Monate nach der Transplantation in zwei Gruppen aufgeteilt. In einer Gruppe wurde Cyclosporin A abgesetzt, die andere Gruppe erhielt weiterhin eine dreifache Kombination mit Cyclosporin A, Mycophenolat mofetil und Steroiden. Die Kreatininclearance hatte sich in der Gruppe ohne Cyclosporin A nach fünf Jahren um 6 ml/min verbessert (67,4 ml/min vs. 61,7 ml/min), aber der Unterschied war nicht signifikant und die Rejektionsrate und der darauffolgende Transplantatverlust waren deutlich erhöht (Rejektionsrate: 16 % vs. 1 %, Transplantatverlust: 12 % vs. 8 %) (Hazzan *et al.* 2006).

Dudley *et al.* untersuchten ein Absetzen der CNIs unter Hinzunahme von Mycophenolat mofetil in einer Studie mit 143 Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion mehr als sechs Monate nach der Transplantation. In dieser Studie kam es zu keinem Anstieg der akuten Rejektionen und zu einer Stabilisierung der Nierenfunktion (Dudley *et al.* 2005). Einen ähnlichen Ansatz verfolgte eine Studie mit 89 Patienten mit chronischer Transplantatnephropathie, in der unter Hinzunahme von Mycophenolat mofetil die CNIs reduziert wurden. Diese Maßnahme verbesserte die Nierenfunktion im ersten Jahr signifikant, allerdings verloren fünf Patienten im ersten Jahr ihr Transplantat und bei weiteren sieben Patienten musste die Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden (Afzali *et al.* 2005). Einschränkend muss hier hinzugefügt werden, dass in den beiden letztgenannten Studien die Therapie mit Mycophenolat mofetil erst zum Zeitpunkt der Reduktion der CNIs begann, während heute die Standardtherapie nach Nierentransplantation bereits eine Therapie mit Mycophenolat mofetil enthält. In einer Studie mit 105 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und chronischer Transplantatnephropathie, bei denen

die Immunsuppression mit CNIs entweder abgesetzt oder reduziert wurde, zeigte sich eine niedrige Rejektionsrate (sechs von 105 Patienten). Das relative Risiko für ein Transplantatversagen war in der Gruppe, in der CNIs komplett abgesetzt wurden, niedriger ($p = 0,05$) (Weir *et al.* 2004). In dieser Studie fehlt allerdings eine Auswertung der Nierenfunktion der Patienten nach der Umstellung der Therapie und ein Vergleich dieser mit der Nierenfunktion vor der Umstellung oder ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe. So lässt sich zusammenfassen, dass eine Reduktion oder ein Absetzen der CNIs in einigen Studien durchaus positive Ergebnisse brachte, dass aber gerade der Einsatz als Therapiekonzept bei Patienten mit CNI-Nebenwirkungen oder abnehmender Nierenfunktion unter den heutigen Bedingungen noch unzureichend erforscht ist. Auch war die Nachbeobachtungszeit der betreffenden Studien kurz und die Angst vor subklinischen chronischen insbesondere Antikörper-vermittelten Rejektionen ist groß (Guerra *et al.* 2007).

Eine andere Möglichkeit den Gebrauch von CNIs zu vermeiden sind die mTOR-Inhibitoren. Der erste mTOR-Inhibitor Rapamycin (Sirolimus) wurde 1975 entdeckt und in den 1990er Jahren eingeführt (Vezina *et al.* 1975; Sehgal *et al.* 1975; Sehgal 2003; Ballou *et al.* 2008). Im Rahmen der SMART-Studie wurde untersucht, ob eine frühe Umstellung 10-24 Tage nach Transplantation von einem CNI auf ein CNI-freies Regime mit Sirolimus effektiv und sicher ist. Die Studie, in die 132 Patienten eingeschlossen waren, zeigte eine signifikant überlegene Nierenfunktion in der mit Sirolimus therapierten Studiengruppe. Allerdings brachen in dieser Gruppe aufgrund von Nebenwirkungen deutlich mehr Patienten die Therapie ab (Guba *et al.* 2012). In einer weiteren prospektiven, multizentrischen Studie, die 430 Patienten einschloss, zeigte sich, dass eine Umstellung von Cyclosporin A auf Sirolimus drei Monate nach Transplantation das Transplantatüberleben erheblich verbessert. Auch die GFR und der mittlere arterielle Blutdruck verbesserten sich in dieser Studie signifikant (Oberbauer *et al.* 2005). In der multizentrischen *Spare-the-Nephron*-Studie konnte dies nicht nachvollzogen werden. Diese Studie untersuchte 299 Patienten, die nach Nierentransplantation mit Mycophenolat mofetil und CNIs (Cyclosporin A oder Tacrolimus) behandelt wurden, dann aber innerhalb der ersten sechs Monate nach Transplantation von dem CNI auf Sirolimus wechselten. Hier unterschieden sich das Transplantatüberleben und das Patientenüberleben in der Tacrolimus-Gruppe und der Sirolimus-Gruppe nicht (Weir *et al.* 2011).

Weitere Studien untersuchten die Umstellung stabiler, bis dahin mit CNIs behandelter Patienten auf Everolimus, einen weiteren mTOR-Inhibitor. Bei einer Therapiekonversion sieben Wochen nach Transplantation war die eGFR in der CENTRAL Studie nach zwölf Monaten höher als in der Kontrollgruppe (Patienten, die weiterhin CNIs erhalten haben). Allerdings traten in der Everolimus-Gruppe mehr bioptisch gesicherte Rejektionen (27,5 % vs. 11 %, $p = 0,004$) und Therapieabbrüche (25,5 % vs. 3 %, $p = 0,03$) auf (Mjornstedt *et al.* 2012). Ein Vorteil der mTOR-Inhibitoren ist, dass sie die einzigen immunsuppressiven Substanzen mit antineoplastischer Wirkung sind. Es wurde gezeigt, dass die Verwendung der mTOR-Inhibitoren das Risiko für Malignome, vor allem das der weißen Hauttumoren (non-melanom-skin-cancer), senkt (Campbell *et al.* 2012; Euvrard *et al.* 2012; Feldmeyer *et al.* 2012).

Trotz dieser teils vielversprechenden Datenlage finden die mTOR-Inhibitoren in der *de novo* Immunsuppression nach Nierentransplantation nur nachrangig Anwendung. Grund hierfür sind unter anderem die Ergebnisse der ELITE-Symphony-Studie (1645 Patienten in vier Gruppen randomisiert). Sirolimus schnitt in dieser Studie schlecht ab, da es gehäuft zu akuten Rejektionen kam und bei vielen Patienten die Therapie versagte. Daher wurden in dieser Studie 24 % der mit Sirolimus therapierten Patienten bereits im ersten Jahr auf Tacrolimus umgestellt (Ekberg *et al.* 2007b; Ekberg *et al.* 2009). Die mTOR-Inhibitoren haben aber vor allem in der Therapie von Patienten mit CNI-Nebenwirkungen und abnehmender Nierenfunktion enttäuscht. Dies zeigte sich in der CONVERT- und der ASCERTAIN-Studie. In der CONVERT-Studie mit 830 Teilnehmern wurde die Sicherheit und Effektivität der späten Umstellung (6-120 Monate nach Transplantation) von CNIs auf Sirolimus untersucht. Hier zeigte sich, dass nur Patienten mit stabiler Nierenfunktion von einer Umstellung profitierten. Für Patienten mit einer $GFR < 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und Patienten mit einer Proteinurie ($\text{Urin}_{\text{Protein/Kreatinin}} > 0,11$) zeigte sich kein Vorteil. Im Gegenteil: Bei Patienten mit einer $GFR < 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$ kam es vermehrt zu akuten Rejektionen und Transplantatverlusten, sodass die Aufnahme dieser Patienten in die Studie vorzeitig abgebrochen werden musste (Schna *et al.* 2009). In der ASCERTAIN-Studie mit 394 Teilnehmern wurde evaluiert, ob eine Einführung von Everolimus bei gleichzeitiger Reduktion oder bei Absetzen der CNIs (mehr als sechs Monate nach Nierentransplantation) einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion hat. Es konnte kein Vorteil durch die Medikation mit Everolimus gezeigt werden. Zusätzlich traten vermehrt

Nebenwirkungen unter Everolimus auf (Holdaas *et al.* 2011). Daher ist ein Einsatz der mTOR-Inhibitoren als Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion und CNI-Nebenwirkungen sehr umstritten.

Eine neue Alternative zur CNI-Therapie bietet die Therapie mit Belatacept. Es wurden zwei große Studien mit Belatacept durchgeführt, die BENEFIT- und die BENEFIT-EXT-Studie. Die BENEFIT-EXT-Studie schloss nur Transplantatempfänger von *extended-criteria-donor*-Nieren (ECD-Nieren) ein. Diese waren wie folgt definiert: Spenderalter ≥ 60 Jahre oder Spender zwischen 50 und 59 Jahren mit mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren: zerebrovaskuläre Ereignisse in der Vergangenheit, Bluthochdruck, ein Serumkreatinin über 1,5 mg/d, eine kalte Ischämiezeit über 24 Stunden oder eine Nierenspende nach Herztod. Im Gegensatz hierzu wurden in die BENEFIT-Studie nur Empfänger von standard-criteria-donor-Nieren (SCD-Nieren) eingeschlossen. In der BENEFIT Studie wurden 666 und in der BENEFIT-EXT Studie 543 Probanden untersucht, die jeweils in drei Studienarme randomisiert wurden. Zwei Gruppen erhielten eine Belatacept-Therapie: eine Gruppe wurde mit einem intensiveren Konzept (MI) (höhere Dosis) behandelt, die andere Gruppe mit einem weniger intensiven (LI). Die dritte Gruppe erhielt Cyclosporin A. Die Studien bestätigten für Belatacept ein exzellentes Ein-Jahres-Patienten- und Transplantatüberleben, das dem Überleben mit der CNI-Therapie entsprach. Außerdem konnte für die Belatacept-basierten immunsuppressiven Regimes eine signifikante Verbesserung der Transplantatfunktion gezeigt werden: zwölf Monate nach der Umstellung war die eGFR in beiden Studienarmen, die Belatacept erhielten, signifikant höher. Nach sieben Jahren waren die Unterschiede noch größer (70,4 ml/min/1,72 m² im MI-Arm vs. 72,1 ml/min/1,72m² im LI-Arm vs. 44,9 ml/min/1,72m² im Cyclosporin A-Arm) (Vincenti *et al.* 2016). In der BENEFIT-EXT-Studie war die eGFR nach zwölf Monaten im LI-Arm 7,5 ml/min/1,72m² und nach sieben Jahren 18,6 ml/min/1,72m² höher als im Cyclosporin A-Arm (Durrbach *et al.* 2016). Überdies konnten positive Effekte auf das kardiovaskuläre Risikoprofil festgestellt werden. Die BENEFIT-Studie konnte nach zwölf Monaten einen signifikanten Unterschied in der Höhe des systolischen Blutdrucks (131 mmHg (LI) vs. 139 mmHg (Cyclosporin A)) registrieren, obwohl ein größerer Patiententeil in der Cyclosporin A-Gruppe zu diesem Zeitpunkt mehr als drei antihypertensive Medikamente einnahm (35 % im Cyclosporin A-Arm vs. 26-29 % in den Belatacept-Armen). Außerdem wurde ein Unterschied

zwischen den Gruppen für das nicht-HDL-Cholesterin (Änderung ab Transplantationszeitpunkt: +8 mg/dl (LI) vs. +18,3 mg/dl (Cyclosporin A)) und die Triglyceride (Änderung ab Transplantationszeitpunkt: -21,2 mg/dl (LI) vs. +6,6 mg/dl (Cyclosporin A)) verzeichnet (Vincenti *et al.* 2010). Die BENEFIT-EXT-Studie kam nach zwölf Monaten zu ähnlichen Ergebnissen (Durrbach *et al.* 2010). In der BENEFIT-Studie traten allerdings gehäuft frühe Rejektionen in den beiden Belatacept-Gruppen auf (22 % MI vs. 17 % LI vs. 7 % Cyclosporin A). Trotz allem war in dieser Studie das kombinierte Patienten- und Transplantatüberleben nach sieben Jahren im Vergleich zur Cyclosporin-Gruppe überlegen (Vincenti *et al.* 2016).

Da in den Zulassungsstudien die akuten Rejektionen unter Belatacept häufig früh nach der Transplantation auftraten, könnte es sinnvoll sein, die initiale Phase nach Transplantation mit CNIs zu überbrücken und im Verlauf die Therapie auf Belatacept umzustellen. In einer Phase II Studie wurde dieses Verfahren getestet. Es wurden 173 Patienten eingeschlossen, die in zwei Studienarme randomisiert wurden. Bei der Hälfte der Patienten wurde die Immunsuppression von einem CNI auf Belatacept umgestellt, bei der anderen Hälfte wurde die Therapie nicht verändert. Die Umstellung erfolgte zwischen sechs und 36 Monaten nach der Transplantation. Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die eine stabile Nierenfunktion (GFR $53,5 \pm 11,01$ ml/min pro $1,73 \text{ m}^2$, Spanne: 35-75 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) hatten. Es zeigte sich, dass auch eine Konversion von einem CNI auf Belatacept sicher und effektiv ist. Zu beachten ist, dass in diese Studie nur Patienten mit einer stabilen Nierenfunktion eingeschlossen wurden (Rostaing *et al.* 2011). In der Realität zögern Transplantationsspezialisten und Patienten häufig, eine etablierte, gut funktionierende Therapie umzustellen, wenn hierfür keine akute Notwendigkeit besteht. Erst wenn die Therapie versagt und eine CNI-Toxizität vermutet wird oder bioptisch gesichert ist und sich ein Transplantatversagen abzeichnet oder der Patient unter Nebenwirkungen der CNIs leidet, wird eine Umstellung der Therapie dringend notwendig. Aus diesen Gründen ist die vorliegende Untersuchung von klinischem Interesse.

Bis jetzt gibt es nur zwei retrospektive Beobachtungsstudien, in denen Belatacept als Therapeutikum für Patienten mit CNI-Toxizität oder abnehmender Nierenfunktion genutzt wurde (Brakemeier *et al.* 2016; Le Meur *et al.* 2015). In einer multizentrischen Studie von Le Meur *et al.* wurden 25 Patienten untersucht, die aufgrund einer CNI-Intoleranz oder einer stark verzögerten Aufnahme der Transplantatfunktion auf

Belatacept umgestellt wurden. Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie wurden die Patienten alle innerhalb der ersten sechs Monate (Umstellung durchschnittlich 71 Tage vs. 2,4 Jahre nach der Transplantation) auf Belatacept umgestellt. Das Durchschnittsalter des Studienkollektivs lag mit 59 Jahren bei der Umstellung über dem Durchschnittsalter der hier vorliegenden Studie (54 Jahre). Ein weiterer Unterschied ist, dass in die Studie von Le Meur *et al.* fast nur Patienten mit ECD-Nieren (24 / 25) eingeschlossen wurden. Durch die Umstellung auf Belatacept verbesserte sich die Nierenfunktion der Patienten deutlich: Kurz vor der Umstellung betrug die eGFR des Studienkollektivs 18,28 ml/min/1,73 m². Ein Jahr nach der Umstellung lag die durchschnittliche eGFR bei 34,9 ml/min/1,73 m². Somit stieg die eGFR im Durchschnitt um 16,6 ml/min/1,73m² an. Es muss hier allerdings beachtet werden, dass die eGFR von drei Patienten, die nicht von der Umstellung profitierten, nicht in dieses Ergebnis mit einbezogen wurde (Le Meur *et al.* 2015). In einer weiteren Studie von Brakemeier *et al.* mit 79 Patienten wurden diese aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen oder einer CNI-Nephrotoxizität auf Belatacept umgestellt. Im Durchschnitt betrug der Zeitraum von Transplantation bis zur Umstellung auf Belatacept 69 Monate und ist somit länger als in der vorliegenden Studie (28,8 Monate). Im Gegensatz zum hier untersuchten Kollektiv erhielten nicht alle Patienten vor der Umstellung auf Belatacept einen CNI: 27,8 % der Patienten wurden zuvor mit einem mTOR-Inhibitor (72,7 % Everolimus, 27,3 % Sirolimus) behandelt. Von den 72,1 %, die vor der Umstellung mit einem CNI therapiert wurden, waren 70,2 % mit Tacrolimus und 29,8 % mit Cyclosporin A eingestellt. In der vorliegenden Studie wurden im Unterschied dazu alle Patienten vor der Umstellung mit dem aktuell favorisierten Tacrolimus therapiert. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug bei Brakemeier *et al.* bei Studienbeginn 53,8 Jahre. Limitierend bei der Interpretation der Studie von Brakemeier *et al.* ist die Unvollständigkeit der Daten. So lagen nach zwölf Monaten 39,2 % der Daten nicht vor. Die durchschnittliche Verbesserung der eGFR zwölf Monate nach der Umstellung auf Belatacept betrug bei Brakemeier *et al.* 8,7 ml/min/1,73m² und liefert so ein ähnliches Ergebnis wie unsere Studie (9,9 ml/min/1,73m²) (Brakemeier *et al.* 2016).

In der vorliegenden Studie begann sich die eGFR schon früh nach Beginn der Belatacept-Therapie zu erholen (+ 6,1 ml/min nach einem Monat), während die CNIs noch ausgeschlichen wurden. Die reversible eGFR-Abnahme wird während einer CNI-

Therapie auf eine Vasokonstriktion der afferenten Arteriole zurückgeführt (Murray *et al.* 1985). Diese Vasokonstriktion kommt durch eine Reduktion von Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid und eine gesteigerte Ausschüttung von Vasokonstriktoren wie Thromboxan zustande (Olyaei *et al.* 2001). Daher ist es nicht überraschend, dass schon während des Ausschleichens von Tacrolimus die eGFR allmählich ansteigt. In einigen Studien stieg die eGFR auch im Langzeit-Follow-up (Vincenti *et al.* 2016; Charpentier *et al.* 2013), was ein überraschendes Ergebnis war und kritisch von einigen Autoren diskutiert wurde, da das Ausscheiden von Patienten mit Transplantatverlust aus der Studie im Langzeit-Follow-up als eine mögliche Ursache für diese Beobachtung in Betracht gezogen werden muss (Huber *et al.* 2016). In der vorliegenden Studie war die maximale eGFR nach sechs Monaten erreicht (+12,2 ml/min) und nahm in den folgenden sechs Monaten wieder um 2,3 ml/min ab. Eine Verlängerung der Beobachtungszeit könnte auch in dieser Patientenkohorte interessante Ergebnisse liefern.

Sechs Patienten in dieser Studie wurden aufgrund einer marginalen Transplantatfunktion auf Belatacept umgestellt. Bei diesen Patienten stieg die eGFR innerhalb von vier Wochen um 6,8 ml/min und innerhalb von zwölf Monaten um 15,7 ml/min. Diese Patienten wiesen von allen Subgruppen den stärksten Vorteil nach der Umstellung von Tacrolimus auf Belatacept auf. Außerdem profitierten Patienten im CKD-Stadium 4 oder 5 stärker von der Umstellung auf Belatacept, als Patienten im CKD-Stadium 3b, was zeigt, dass die CNI-induzierte Toxizität sich insbesondere auf Transplantate mit chronischer vaskulärer Schädigung oder marginaler Transplantatfunktion nachteilig auswirkt.

Auch scheinen CNIs stärkere irreversible Schäden in Nieren von älteren Empfängern auszulösen (Legendre *et al.* 2007). In der vorliegenden Studie hatten Patienten, die in Folge einer CNI-Toxizität umgestellt worden waren, einen durchschnittlichen eGFR-Anstieg von 8,1 ml/min innerhalb von zwölf Monaten und nur einer dieser Patienten erlitt eine akute Rejektion nach der Umstellung. Daher ist es vorstellbar, dass eine Erhaltungstherapie mit Belatacept eine gute Option für Patienten mit Transplantaten von älteren Spendern oder für Patienten mit vorbestehendem Nierenschaden mit Zeichen einer CNI-Toxizität darstellt. Dies scheint sogar dann der Fall zu sein, wenn der Patient in der Vorgeschichte akute Rejektionen erlitten hat. Folgestudien sollten

diese These evaluieren und analysieren, welche Patienten von einem frühen Wechsel auf Belatacept profitieren.

Anders als in der BENEFIT- und der BENEFIT-EXT-Studie haben in der hier vorliegenden Untersuchung mehr Patienten unter der Immunsuppression mit Tacrolimus eine akute Rejektion erlitten als unter der Immunsuppression mit Belatacept. Dies könnte daran liegen, dass in der BENEFIT- und der BENEFIT-EXT-Studie die akuten Rejektionen größtenteils früh nach Transplantation auftraten (Vincenti *et al.* 2010; Muduma *et al.* 2016; Durrbach *et al.* 2010). Da die Patienten der hier vorliegenden Studie meist erst spät auf Belatacept umgestellt wurden, war zu diesem Zeitpunkt die frühe Phase nach Transplantation schon vorbei. Allerdings muss hier einschränkend hinzugefügt werden, dass die Studienpopulation mit 20 Patienten zu klein ist, um valide Rückschlüsse ziehen zu können. Mit zwei akuten Rejektionen im Jahr nach der Umstellung decken sich die Beobachtungen dieser Studie aber mit den Ergebnissen der Studie von Brakemeier *et al.*, in der 11,4 % der Patienten nach der Umstellung eine akute Rejektion erlitten (Brakemeier *et al.* 2016).

Insbesondere chronische humorale Rejektionen, auch wenn diese subklinisch sind, wirken sich negativ auf das Transplantatüberleben aus (Lee *et al.* 2016). Frühere Studien ergaben, dass Patienten, die nach der Transplantation *de novo* auf Belatacept eingestellt wurden, im Zeitraum von sieben Jahren nach der Transplantation seltener Donor-spezifische Antikörper (DSA) entwickelten als die mit Cyclosporin A therapierten Patienten (Vincenti *et al.* 2016; Durrbach *et al.* 2016). Da speziell DSA-positive Patienten ein hohes Risiko für eine chronische humorale Rejektion aufweisen, welche ein große Gefahr für einen Transplantatverlust bergen (Sellarés *et al.* 2012), könnte hierin ein weiterer Vorteil des Belatacepts liegen. In der Studie von Brakemeier *et al.* wurden vor der Umstellung auf Belatacept bei 27 Patienten DSAs nachgewiesen. Diese Patienten schienen sich unter der Belatacept-Therapie zu stabilisieren, eine valide Schlussfolgerung konnte aber nicht gezogen werden (Brakemeier *et al.* 2016). In der hier vorliegenden Studie lagen keine Daten zu möglicherweise vorliegenden DSAs der Patienten vor. Es handelt sich bei diesem Punkt aber um eine interessante Beobachtung, die in folgenden Studien unbedingt näher untersucht werden sollte.

Ein spannender Befund der vorliegenden Studie war, dass häufig auf eine akute Rejektion eine CNI-induzierte Nephrotoxizität folgte. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass aufgrund der Rejektion die Immunsuppression intensiviert wurde. Die Dosiserhöhung der CNIs könnte dann die nephrotoxische Schädigung ausgelöst oder verstärkt haben. Hierzu passt, dass in Versuchen an der Ratte (Greenfeld *et al.* 1994) gezeigt wurde, dass gerade Nieren mit einer vorbestehenden Schädigung ein sehr hohes Risiko für die Entwicklung von CNI-induzierten Komplikationen haben.

Die hier vorliegende Studie ist die erste, die den Einfluss von Belatacept als Therapeutikum für Patienten mit abnehmender Nierenfunktion oder CNI-Nebenwirkungen auf die renale Kontrolle des Säure-Basen-Haushalts und den Protein- und Mineral-Stoffwechsel analysiert. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass die Umstellung auf Belatacept das renale Säure-Basen-Handling positiv beeinflusst, denn nach der Umstellung litt keiner der Patienten an einer metabolischen Azidose (vor der Umstellung hatten 50% der Patienten eine metabolische Azidose). Um auszuschließen, dass der gesteigerte Bikarbonat-Wert lediglich durch eine verbesserte Transplantatfunktion bedingt ist, wurde das Bikarbonat nach der Umstellung mit dem Bikarbonat einer historischen Kontrollgruppe mit gleicher eGFR, aber Tacrolimus-basiertem Regime, verglichen. Auch die Kontrollgruppe wies signifikant geringere Bikarbonat-Konzentrationen auf als die Patienten nach der Umstellung auf Belatacept. Weiterhin gestützt wird dieser Befund durch eine Studie von Banhara *et al.*, in der die Zahl an renal tubulären Azidosen unter Sirolimus-Therapie bei gleicher GFR vergleichbar mit der unter Tacrolimus-Therapie war (Banhara *et al.* 2015). Dies bestärkt die Annahme, dass die Verbesserung der eGFR nach der Umstellung auf Belatacept nicht der Hauptgrund für die Verbesserung des Säure-Basen-Haushalts ist und lässt vermuten, dass sowohl Tacrolimus als auch mTOR-Inhibitoren einen direkten Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt haben. Tatsächlich haben viele Studien auf eine Assoziation zwischen CNIs und einer chronisch metabolischen Azidose hingewiesen (Heering *et al.* 1998; Kocyigit *et al.* 2010). Es wurde gezeigt, dass Cyclosporin A und Tacrolimus die Expression verschiedener tubulärer Säure-Basen-Transportproteine reduzieren (Mohebbi *et al.* 2009; Watanabe *et al.* 2005). In der vorliegenden Studie hatten 50 % der Patienten während der Behandlung mit Tacrolimus eine chronische metabolische Azidose mit einem Bikarbonat < 24 mmol/l. Um die metabolische Azidose der Patienten weiter zu

definieren, wurde die Anionenlücke berechnet. So konnte zwischen einer Additions- (große Anionenlücke) und einer Subtraktionsazidose (normale Anionenlücke) differenziert werden. Eine Urämie aufgrund einer unzureichenden Nierenfunktion kann Ursache einer Additionsazidose sein. Da lediglich ein Patient mit 14,5 mmol/l eine erhöhte Anionenlücke aufwies, konnte bei allen anderen Patienten mit einer metabolischen Azidose diese als Ursache der Azidose ausgeschlossen werden. Alle Patienten mit metabolischer Azidose hatten einen Urin-pH von $< 5,5$. Dies beweist, dass die Nieren noch in der Lage waren, den Urin anzusäuern, um mehr Protonen auszuscheiden. Eine distale renale tubuläre Azidose kann daher als Ursache ausgeschlossen werden. Möglich wäre hingegen eine Entstehung der Azidose im proximalen Tubulus, z.B. durch eine verminderte Expression der Natrium-Bikarbonat-Kotransporter *kNBCe1* und *NBCn1* durch CNIs (Mohebbi *et al.* 2009). Nach der Umstellung stieg bei allen Patienten das Bikarbonat-Level über 24 mmol/l an. Da eine metabolische Azidose die Abnahme der Nierenfunktion fördert (de Brito-Ashurst *et al.* 2009), könnte dies eine weitere Erklärung für die überlegene Transplantat-Funktion der Belatacept-Gruppe im Vergleich zur Cyclosporin-Gruppe in den BENEFIT-Studien sein (Durrbach *et al.* 2010).

Eine chronische metabolische Azidose beeinflusst auch den Mineral- und Knochenstoffwechsel (Lemann *et al.* 1966; Litzow *et al.* 1967) und die muskuläre Proteolyse (Graham *et al.* 1996; Bailey *et al.* 1996). In der vorliegenden Studie verbesserten sich der Parathormon-Spiegel, das Phosphat und das Serum-Albumin signifikant nach der Umstellung auf die Belatacept-Therapie. Da der eng mit Belatacept verwandte CTLA4-Kostimulationsblocker Abatacept die Apoptose von Osteoklasten induziert (Zerbini *et al.* 2017), wäre es denkbar, dass auch Belatacept einen direkten Einfluss auf den Mineral- und Knochenstoffwechsel hat. In Mausversuchen konnte gezeigt werden, dass CTLA4-Ig den Verlust von Knochen und die Knochenresorption vermindert (Roser-Page *et al.* 2014). Trotz allem bleibt die Frage, ob die Verbesserungen im Mineral- und Knochenhaushalt und im Säure-Basen-Handling lediglich durch die Wegnahme des negativen Einflusses der CNIs zustande kommen oder ob Belatacept zusätzlich einen eigenen positiven Effekt auf das Säure-Basen-Handling und den Mineral- und Knochenstoffwechsel hat, weitestgehend ungeklärt. Ebenso ist noch unklar, in wie fern die Ergebnisse für das klinische Outcome (z.B. Osteoporose, Muskelmasse) relevant sind.

In der vorliegenden Studie konnten keine positiven Effekte von Belatacept auf die Blutdruckeinstellung oder das Lipidprofil festgestellt werden. Lediglich der HbA1c-Wert sank geringfügig, aber nicht signifikant, ab. Aufgrund der Nachbeobachtungszeit von nur einem Jahr und der geringen Patientenzahl in dieser Studie, muss dies mit Vorsicht interpretiert werden. Eine entgültige Aussage über die Wirkung von Belatacept auf die kardiovaskulären Risikofaktoren kann aus dieser Studie daher nicht abgeleitet werden.

Das Sicherheitsprofil von Belatacept war unauffällig: Die Zahl schwerer Virus-, Bakterien- und Pilzinfektionen war nicht erhöht und es kam zu keinen schweren infektiösen Komplikationen. Die Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen vorheriger Studien (Vincenti *et al.* 2010; Durrbach *et al.* 2010; Rostaing *et al.* 2011; Le Meur *et al.* 2015; Gupta *et al.* 2015). Belatacept wurde von allen Patienten gut vertragen und kein Patient klagte über stärkere Nebenwirkungen. Des Weiteren traten keine bösartigen Tumoren auf. Insbesondere trat keine PTLD auf, welche eine der Hauptsicherheitsbedenken unter Belatacept ist, da Belatacept zu einem numerischen Anstieg der PTLDs in den ersten klinischen Studien führte (Martin *et al.* 2013; Durrbach *et al.* 2010; Larsen *et al.* 2010).

Zusammenfassend war die Umstellung von Patienten mit Zeichen einer CNI-Nephrotoxizität oder chronischen Transplantat-Dysfunktion und marginaler Nierenfunktion auf Belatacept sicher und effektiv. Die Umstellung auf Belatacept verbesserte das Säure-Basen-Gleichgewicht mit einem vorteilhaften Einfluss auf den Knochen- und Proteinstoffwechsel.

5 Zusammenfassung

Calcineurininhibitoren gehören zum Standardregime der Immunsuppression nach Nierentransplantation. Obwohl sie die Prognose nach Nierentransplantation entscheidend verbessert haben, schränken die Nebenwirkungen wie beispielsweise ihre Nephrotoxizität und die Erhöhung des kardiovaskulären Risikoprofils den Gebrauch bei einigen Patienten ein. Belatacept könnte in dieser Situation als nicht-nephrotoxisches Immunsuppressivum eine Alternative zu Calcineurininhibitoren bieten.

In dieser retrospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie wurden 20 Patienten (10 weibliche, 10 männliche) nach Nierentransplantation untersucht, die aufgrund einer Calcineurininhibitor-Nebenwirkung oder einer marginalen Transplantatfunktion von einer Calcineurininhibitor- (Tacrolimus) auf eine Belatacept-basierte Immunsuppression umgestellt worden sind. Die Follow-up Zeit betrug zwölf Monate. Die Transplantatfunktion wurde mittels der geschätzten glomerulären Filtrationsrate untersucht. Die immunsuppressive Effektivität wurde anhand Biopsie-gesicherter Rejektionen analysiert. Außerdem wurde das kardiovaskuläre Risikoprofil (Cholesterin, HbA1c) erfasst und der Säure-Basen-Haushalt und Protein- und Knochenstoffwechsel nach der Umstellung untersucht. Die Nachbeobachtungszeit betrug zwölf Monate.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation im Mittel 52,1 Jahre alt und wurden im Durchschnitt 28,8 Monate nach Transplantation auf Belatacept umgestellt. Die Hauptgründe für die Umstellung waren eine Calcineurininhibitornebenwirkungen (14 Patienten) oder marginale Transplantatfunktion (sechs Patienten). Die mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate vor der Umstellung betrug 22,2 (\pm 9,4) ml/min zum Zeitpunkt der Umstellung und verbesserte sich signifikant auf 28,3 (\pm 10,1) ml/min vier Wochen und auf 32,1 (\pm 12,6) ml/min zwölf Monate nach Konversion. Das Serum-Bikarbonat stieg signifikant von 24,4 (\pm 3,2) mmol/l im Jahr vor der Umstellung auf 28,7 (\pm 2,6) mmol/l im Jahr nach der Umstellung an. Die Umstellung auf Belatacept senkte die Parathormon- und die Phosphatkonzentration signifikant und das Albumin-Level im Blut stieg signifikant an. In sechs Fällen ging eine akute Rejektion einer klinisch relevanten CNI-Toxizität voraus. Nur zwei Patienten hatten im Jahr nach der Umstellung eine akute Rejektion. Kein Patient verlor im Jahr nach der Umstellung sein

Transplantat. Belatacept wurde gut vertragen und es kam nicht gehäuft zum Auftreten von Infektionen oder Malignomen.

Es kann geschlussfolgert werden, dass eine Umstellung von einer Tacrolimus-basierten Immunsuppression auf Belatacept aufgrund von CNI-Toxizität und / oder Nebenwirkungen sicher und effektiv ist. und eine Therapieoption ist, die zu einer Stabilisierung der Transplantatfunktion führen kann. Des Weiteren hat die Umstellung einen positiven Effekt auf den Säure-Basen-Haushalt, den Mineral-, Knochen- und Proteinstoffwechsel.

6 Literaturverzeichnis

- Afzali, B., Shah, S., Chowdhury, P., O'Sullivan, H., Taylor, J., Goldsmith, D. (2005): Low-dose mycophenolate mofetil is an effective and safe treatment to permit phased reduction in calcineurin inhibitors in chronic allograft nephropathy. *Transplantation*, 79, 304-09
- Alegre, M. L., Frauwirth, K. A., Thompson, C. B. (2001): T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nat Rev Immunol*, 1, 220-8
- Allison, J. P. (1994): CD28-B7 interactions in T-cell activation. *Curr Opin Immunol*, 6, 414-9
- Alpern, R. J., Sakhaee, K. (1997): The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: homeostatic mechanisms produce significant morbidity. *Am J Kidney Dis*, 29, 291-302
- Andreoni, K. A., Brayman, K. L., Guidinger, M. K., Sommers, C. M., Sung, R. S. (2007): Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant*, 7, 1359-75
- Bailey, J. L., Wang, X., England, B. K., Price, S. R., Ding, X., Mitch, W. E. (1996): The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest*, 97, 1447-53
- Balch, C. M., Diethelm, A. G. (1972): The pathophysiology of renal allograft rejection: a collective review. *J Surg Res*, 12, 350-77
- Ballou, L. M., Lin, R. Z. (2008): Rapamycin and mTOR kinase inhibitors. *J Chem Biol*, 1, 27-36
- Banhara, P. B., Goncalves, R. T., Rocha, P. T., Delgado, A. G., Leite, M., Jr., Gomes, C. P. (2015): Tubular dysfunction in renal transplant patients using sirolimus or tacrolimus. *Clin Nephrol*, 83, 331-37
- Bechstein, W. O. (2000): Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int*, 13, 313-26
- Beck, N., Webster, S. K. (1976): Effects of acute metabolic acidosis on parathyroid hormone action and calcium mobilization. *Am J Physiol*, 230, 127-31
- Bennett, W. M., DeMattos, A., Meyer, M. M., Andoh, T., Barry, J. M. (1996): Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int*, 50, 1089-100
- Bostom, A. D., Brown, R. S., Jr., Chavers, B. M., Coffman, T. M., Cosio, F. G., Culver, K., Curtis, J. J., Danovitch, G. M., Everson, G. T., First, M. R., Garvey, C., Grimm, R., Hertz, M. I., Hricik, D. E., Hunsicker, L. G., Ibrahim, H., Kasiske, B. L., Kennedy, M., Klag, M., Knatterud, M. E., Kobashigawa, J., Lake, J. R., Light, J. A., Matas, A. J., McDiarmid, S. V., Miller, L. W., Payne, W. D., Rosenson, R., Sutherland, D. E., Tejani,

- A., Textor, S., Valantine, H. A., Wiesner, R. H. (2002): Prevention of post-transplant cardiovascular disease--report and recommendations of an ad hoc group. *Am J Transplant*, 2, 491-500
- Brakemeier, S., Kannenkeril, D., Durr, M., Braun, T., Bachmann, F., Schmidt, D., Wiesener, M., Budde, K. (2016): Experience with belatacept rescue therapy in kidney transplant recipients. *Transpl Int*, 29, 1184-95
- Calne, R. Y., Rolles, K., White, D. J., Thiru, S., Evans, D. B., McMaster, P., Dunn, D. C., Craddock, G. N., Henderson, R. G., Aziz, S., Lewis, P. (1979): Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*, 2, 1033-36
- Calne, R. Y., White, D. J., Thiru, S., Evans, D. B., McMaster, P., Dunn, D. C., Craddock, G. N., Pentlow, B. D., Rolles, K. (1978): Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*, 2, 1323-27
- Campbell, S. B., Walker, R., Tai, S. S., Jiang, Q., Russ, G. R. (2012): Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant*, 12, 1146-56
- Charpentier, B., Medina Pestana, J. O., Del, C. R. M., Rostaing, L., Grinyo, J., Vanrenterghem, Y., Matas, A., Zhang, R., Muhlbacher, F., Pupim, L., Florman, S. (2013): Long-term exposure to belatacept in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*, 13, 2884-91
- Chen, C., Nabavi, N. (1994): In vitro induction of T cell anergy by blocking B7 and early T cell costimulatory molecule ETC-1/B7-2. *Immunity*, 1, 147-54
- Chiurchiu, C., Ruggenenti, P., Remuzzi, G. (2002): Thrombotic microangiopathy in renal transplantation. *Ann Transplant*, 7, 28-33
- Cohen, J. (1988): *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2, Lawrence Erlbaum Associates,
- Cosio, F. G., Kudva, Y., van der Velde, M., Larson, T. S., Textor, S. C., Griffin, M. D., Stegall, M. D. (2005): New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int*, 67, 2415-21
- Cosio, F. G., Pesavento, T. E., Kim, S., Osei, K., Henry, M., Ferguson, R. M. (2002): Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int*, 62, 1440-46
- de Brito-Ashurst, I., Varaganam, M., Raftery, M. J., Yaqoob, M. M. (2009): Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*, 20, 2075-84
- Dieperink, H., Starklint, H., Leyssac, P. P., Kemp, E. (1985): Glomerulotubular function in cyclosporine-treated rats. A lithium clearance, occlusion time/transit time and micropuncture study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc*, 21, 853-59

- Ducloux, D., Motte, G., Kribs, M., Abdelfatah, A. B., Bresson-Vautrin, C., Rebibou, J. M., Chalopin, J. M. (2002): Hypertension in renal transplantation: donor and recipient risk factors. *Clin Nephrol*, 57, 409-13
- Dudley, C., Pohanka, E., Riad, H., Dedochova, J., Wijngaard, P., Sutter, C., Silva, H. T., Jr., Mycophenolate Mofetil Creeping Creatinine Study, G. (2005): Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the "creeping creatinine" study. *Transplantation*, 79, 466-75
- Durrbach, A., Pestana, J. M., Florman, S., Del Carmen Rial, M., Rostaing, L., Kuypers, D., Matas, A., Wekerle, T., Polinsky, M., Meier-Kriesche, H. U., Munier, S., Grinyo, J. M. (2016): Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. *Am J Transplant*, 16, 3192-201
- Durrbach, A., Pestana, J. M., Pearson, T., Vincenti, F., Garcia, V. D., Campistol, J., Rial Mdel, C., Florman, S., Block, A., Di Russo, G., Xing, J., Garg, P., Grinyo, J. (2010): A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*, 10, 547-57
- Early, C., Stuckey, L., Tischer, S. (2016): Osteoporosis in the adult solid organ transplant population: underlying mechanisms and available treatment options. *Osteoporos Int*, 27, 1425-40
- Ekberg, H., Bernasconi, C., Tedesco-Silva, H., Vitko, S., Hugo, C., Demirbas, A., Acevedo, R. R., Grinyo, J., Frei, U., Vanrenterghem, Y., Daloz, P., Halloran, P. (2009): Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant*, 9, 1876-85
- Ekberg, H., Grinyo, J., Nashan, B., Vanrenterghem, Y., Vincenti, F., Voulgari, A., Truman, M., Nasmyth-Miller, C., Rashford, M. (2007a): Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am J Transplant*, 7, 560-70
- Ekberg, H., Tedesco-Silva, H., Demirbas, A., Vitko, S., Nashan, B., Gurkan, A., Margreiter, R., Hugo, C., Grinyo, J. M., Frei, U., Vanrenterghem, Y., Daloz, P., Halloran, P. F., Study, E. L.-S. (2007b): Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*, 357, 2562-75
- El-Zoghby, Z. M., Stegall, M. D., Lager, D. J., Kremers, W. K., Amer, H., Gloor, J. M., Cosio, F. G. (2009): Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*, 9, 527-35
- English, J., Evan, A., Houghton, D. C., Bennett, W. M. (1987): Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular function. *Transplantation*, 44, 135-41
- European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. (1999): Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Transplantation*, 68, 391-96

- Euvrard, S., Morelon, E., Rostaing, L., Goffin, E., Brocard, A., Tromme, I., Broeders, N., del Marmol, V., Chatelet, V., Domp Martin, A., Kessler, M., Serra, A. L., Hofbauer, G. F., Pouteil-Noble, C., Campistol, J. M., Kanitakis, J., Roux, A. S., Decullier, E., Dantal, J., Group, T. S. (2012): Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*, 367, 329-39
- Feldkamp, T., Linkermann, A. (2013): Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation: Vermeidung von Steroiden und Calcineurininhibitoren. *Der Nephrologe*, 8, 217-25
- Feldmeyer, L., Hofbauer, G. F., Boni, T., French, L. E., Hafner, J. (2012): Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors slow skin carcinogenesis, but impair wound healing. *Br J Dermatol*, 166, 422-24
- Graham, K. A., Reaich, D., Channon, S. M., Downie, S., Gilmour, E., Passlick-Deetjen, J., Goodship, T. H. (1996): Correction of acidosis in CAPD decreases whole body protein degradation. *Kidney Int*, 49, 1396-400
- Greenfeld, Z., Peleg, I., Brezis, M., Rosen, S., Pisanty, S. (1994): Potential interaction between prolonged cyclosporin administration and aging in the rat kidney. *Ann N Y Acad Sci*, 717, 209-12
- Grinyo, J., Alberu, J., Contieri, F. L., Manfro, R. C., Mondragon, G., Nainan, G., Rial Mdel, C., Steinberg, S., Vincenti, F., Dong, Y., Thomas, D., Kamar, N. (2012): Improvement in renal function in kidney transplant recipients switched from cyclosporine or tacrolimus to belatacept: 2-year results from the long-term extension of a phase II study. *Transpl Int*, 25, 1059-64
- Guba, M., Pratschke, J., Hugo, C., Kramer, B. K., Pascher, A., Pressmar, K., Hakenberg, O., Fischereider, M., Brockmann, J., Andrassy, J., Banas, B., Jauch, K. W., Group, S. M.-S. (2012): Early conversion to a sirolimus-based, calcineurin-inhibitor-free immunosuppression in the SMART trial: observational results at 24 and 36 months after transplantation. *Transpl Int*, 25, 416-23
- Guerra, G., Srinivas, T. R., Meier-Kriesche, H. U. (2007): Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in kidney transplantation. *Transpl Int*, 20, 813-27
- Gupta, G., Regmi, A., Kumar, D., Posner, S., Posner, M. P., Sharma, A., Cotterell, A., Bhati, C. S., Kimball, P., Massey, H. D., King, A. L. (2015): Safe Conversion From Tacrolimus to Belatacept in High Immunologic Risk Kidney Transplant Recipients With Allograft Dysfunction. *Am J Transplant*, 15, 2726-31
- Haas, M., Sis, B., Racusen, L. C., Solez, K., Glotz, D., Colvin, R. B., Castro, M. C., David, D. S., David-Neto, E., Bagnasco, S. M., Cendales, L. C., Cornell, L. D., Demetris, A. J., Drachenberg, C. B., Farver, C. F., Farris, A. B., 3rd, Gibson, I. W., Kraus, E., Liapis, H., Loupy, A., Nickeleit, V., Randhawa, P., Rodriguez, E. R., Rush, D., Smith, R. N., Tan, C. D., Wallace, W. D., Mengel, M., Banff meeting report writing, c. (2014): Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*, 14, 272-83

- Handschumacher, R. E., Harding, M. W., Rice, J., Drugge, R. J., Speicher, D. W. (1984): Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. *Science*, 226, 544-47
- Harding, F. A., McArthur, J. G., Gross, J. A., Raulet, D. H., Allison, J. P. (1992): CD28-mediated signalling co-stimulates murine T cells and prevents induction of anergy in T-cell clones. *Nature*, 356, 607-9
- Harding, M. W., Handschumacher, R. E., Speicher, D. W. (1986): Isolation and amino acid sequence of cyclophilin. *J Biol Chem*, 261, 8547-55
- Hazzan, M., Buob, D., Labalette, M., Provot, F., Glowacki, F., Hoffmann, M., Copin, M. C., Noel, C. (2006): Assessment of the risk of chronic allograft dysfunction after renal transplantation in a randomized cyclosporine withdrawal trial. *Transplantation*, 82, 657-62
- Heering, P., Ivens, K., Aker, S., Grabensee, B. (1998): Distal tubular acidosis induced by FK506. *Clin Transplant*, 12, 465-71
- Holdaas, H., Rostaing, L., Seron, D., Cole, E., Chapman, J., Fellstrom, B., Strom, E. H., Jardine, A., Midtvedt, K., Machein, U., Ulbricht, B., Karpov, A., O'Connell, P. J., Investigators, A. (2011): Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24-month study. *Transplantation*, 92, 410-18
- Hoorn, E. J., Walsh, S. B., McCormick, J. A., Furstenberg, A., Yang, C. L., Roeschel, T., Paliege, A., Howie, A. J., Conley, J., Bachmann, S., Unwin, R. J., Ellison, D. H. (2011): The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med*, 17, 1304-9
- Hoorn, E. J., Walsh, S. B., McCormick, J. A., Zietse, R., Unwin, R. J., Ellison, D. H. (2012): Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol*, 25, 269-75
- Huber, M., Kemmner, S., Renders, L., Heemann, U. (2016): Should belatacept be the centrepiece of renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant*, 31, 1995-2002
- Iijima, K., Hamahira, K., Kobayashi, A., Nakamura, H., Yoshikawa, N. (2000): Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 11, 2265-71
- Isozaki, U., Mitch, W. E., England, B. K., Price, S. R. (1996): Protein degradation and increased mRNAs encoding proteins of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in BC3H1 myocytes require an interaction between glucocorticoids and acidification. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 1967-71
- Jackson, S. L. (2013): *Statistics Plain and Simple*. Wadsworth Publishing,
- Jindal, R. M., Sidner, R. A., Milgrom, M. L. (1997): Post-transplant diabetes mellitus. The role of immunosuppression. *Drug Saf*, 16, 242-57

- John, P. R., Thuluvath, P. J. (2002): Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl*, 8, 708-13
- Johnson, D. W., Saunders, H. J., Johnson, F. J., Huq, S. O., Field, M. J., Pollock, C. A. (1999): Fibrogenic effects of cyclosporin A on the tubulointerstitium: role of cytokines and growth factors. *Exp Nephrol*, 7, 470-78
- Kasiske, B. L., Chakkera, H. A., Louis, T. A., Ma, J. Z. (2000): A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 11, 1910-17
- Kasiske, B. L., Snyder, J. J., Gilbertson, D., Matas, A. J. (2003): Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 3, 178-85
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work, G. (2009): KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 9 Suppl 3, 1-157
- Kleeman, C. R. (1994): The role of chronic anion gap and/or nonanion gap acidosis in the osteodystrophy of chronic renal failure in the predialysis era: a minority report. *Miner Electrolyte Metab*, 20, 81-96
- Kocyigit, I., Unal, A., Kavuncuoglu, F., Sipahioglu, M. H., Tokgoz, B., Oymak, O., Utas, C. (2010): Renal tubular acidosis in renal transplantation recipients. *Ren Fail*, 32, 687-90
- Kopp, J. B., Klotman, P. E. (1990): Cellular and molecular mechanisms of cyclosporin nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol*, 1, 162-79
- Kremer, J. M., Genant, H. K., Moreland, L. W., Russell, A. S., Emery, P., Abud-Mendoza, C., Szechinski, J., Li, T., Teng, J., Becker, J. C., Westhovens, R. (2008): Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum*, 58, 953-63
- Krummel, M. F., Allison, J. P. (1995): CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med*, 182, 459-65
- Kurtz, A., Della Bruna, R., Kuhn, K. (1988): Cyclosporine A enhances renin secretion and production in isolated juxtaglomerular cells. *Kidney Int*, 33, 947-53
- Larsen, C. P., Grinyo, J., Medina-Pestana, J., Vanrenterghem, Y., Vincenti, F., Breshahan, B., Campistol, J. M., Florman, S., Rial Mdel, C., Kamar, N., Block, A., Di Russo, G., Lin, C. S., Garg, P., Charpentier, B. (2010): Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation*, 90, 1528-35
- Larsen, C. P., Pearson, T. C., Adams, A. B., Tso, P., Shirasugi, N., Strobert, E., Anderson, D., Cowan, S., Price, K., Naemura, J., Emswiler, J., Greene, J., Turk, L. A., Bajorath, J., Townsend, R., Hagerty, D., Linsley, P. S., Peach, R. J. (2005): Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant*, 5, 443-53

- Le Meur, Y., Aulagnon, F., Bertrand, D., Heng, A. E., Lavaud, S., Caillard, S., Longuet, H., Sberro-Soussan, R., Doucet, L., Grall, A., Legendre, C. (2015): Effect of an early switch to belatacept among CNI-intolerant graft recipients of kidneys from extended criteria donors. *Am J Transplant*, 16, 2181-86
- Lee, H., Min, J. W., Kim, J. I., Moon, I. S., Park, K. H., Yang, C. W., Chung, B. H., Oh, E. J. (2016): Clinical Significance of HLA-DQ Antibodies in the Development of Chronic Antibody-Mediated Rejection and Allograft Failure in Kidney Transplant Recipients. *Medicine (Baltimore)*, 95, e3094
- Legendre, C., Brault, Y., Morales, J. M., Oberbauer, R., Altieri, P., Riad, H., Mahony, J., Messina, M., Pussell, B., Martinez, J. G., Lelong, M., Burke, J. T., Neylan, J. F., Rapamune Maintenance Regimen Study, G. (2007): Factors influencing glomerular filtration rate in renal transplantation after cyclosporine withdrawal using sirolimus-based therapy: a multivariate analysis of results at five years. *Clin Transplant*, 21, 330-6
- Lemann, J., Jr., Litzow, J. R., Lennon, E. J. (1966): The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest*, 45, 1608-14
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y., Castro III, A. F., Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., Coresh, J. (2009): A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*, 150, 604-12
- Litzow, J. R., Lemann, J., Jr., Lennon, E. J. (1967): The effect of treatment of acidosis on calcium balance in patients with chronic azotemic renal disease. *J Clin Invest*, 46, 280-6
- Liu, Y., Linsley, P. S. (1992): Costimulation of T-cell growth. *Curr Opin Immunol*, 4, 265-70
- Lopez, I., Aguilera-Tejero, E., Felsenfeld, A. J., Estepa, J. C., Rodriguez, M. (2002): Direct effect of acute metabolic and respiratory acidosis on parathyroid hormone secretion in the dog. *J Bone Miner Res*, 17, 1691-700
- Mange, K. C., Cizman, B., Joffe, M., Feldman, H. I. (2000): Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA*, 283, 633-38
- Martin, S. T., Powell, J. T., Patel, M., Tsapepas, D. (2013): Risk of posttransplant lymphoproliferative disorder associated with use of belatacept. *Am J Health Syst Pharm*, 70, 1977-83
- Mathis, A. S., Dave, N., Knipp, G. T., Friedman, G. S. (2004): Drug-related dyslipidemia after renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm*, 61, 565-85; quiz 86-7
- McDonald, J. W., Goldberg, M. P., Gwag, B. J., Chi, S. I., Choi, D. W. (1996): Cyclosporine induces neuronal apoptosis and selective oligodendrocyte death in cortical cultures. *Ann Neurol*, 40, 750-58

- Medina Pestana, J. O., Grinyo, J. M., Vanrenterghem, Y., Becker, T., Campistol, J. M., Florman, S., Garcia, V. D., Kamar, N., Lang, P., Manfro, R. C., Massari, P., Rial, M. D. C., Schnitzler, M. A., Vitko, S., Duan, T., Block, A., Harler, M. B., Durrbach, A. (2012): Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *American Journal of Transplantation*, 12, 630-39
- Meier-Kriesche, H. U., Schold, J. D., Srinivas, T. R., Kaplan, B. (2004): Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant*, 4, 378-83
- Messa, P. G., Alfieri, C., Vettoretti, S. (2016): Metabolic acidosis in renal transplantation: neglected but of potential clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant*, 31, 730-6
- Metzger, R. A., Delmonico, F. L., Feng, S., Port, F. K., Wynn, J. J., Merion, R. M. (2003): Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*, 3 Suppl 4, 114-25
- Mihatsch, M. J., Morozumi, K., Strom, E. H., Ryffel, B., Gudat, F., Thiel, G. (1995): Renal transplant morphology after long-term therapy with cyclosporine. *Transplant Proc*, 27, 39-42
- Mihatsch, M. J., Thiel, G., Basler, V., Ryffel, B., Landmann, J., von Overbeck, J., Zollinger, H. U. (1985): Morphological patterns in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 17, 101-16
- Mjornstedt, L., Sorensen, S. S., von Zur Muhlen, B., Jespersen, B., Hansen, J. M., Bistrup, C., Andersson, H., Gustafsson, B., Undset, L. H., Fagertun, H., Solbu, D., Holdaas, H. (2012): Improved renal function after early conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus: a randomized trial in kidney transplantation. *Am J Transplant*, 12, 2744-53
- Mohebbi, N., Mihailova, M., Wagner, C. A. (2009): The calcineurin inhibitor FK506 (tacrolimus) is associated with transient metabolic acidosis and altered expression of renal acid-base transport proteins. *Am J Physiol Renal Physiol*, 297, F499-509
- Muduma, G., Hart, W. M., Patel, S., Odeyemi, A. O. (2016): Indirect treatment comparison of belatacept versus tacrolimus from a systematic review of immunosuppressive therapies for kidney transplant patients. *Curr Med Res Opin*, 32, 1065-72
- Murray, B. M., Paller, M. S., Ferris, T. F. (1985): Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int*, 28, 767-74
- Naesens, M., Kuypers, D. R. J., Sarwal, M. (2009): Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 481-508
- Nankivell, B. J., Borrows, R. J., Fung, C. L., O'Connell, P. J., Allen, R. D., Chapman, J. R. (2003): The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*, 349, 2326-33

- National Kidney Foundation. (2002): K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39, S1-266
- Oberbauer, R., Segoloni, G., Campistol, J. M., Kreis, H., Mota, A., Lawen, J., Russ, G., Grinyo, J. M., Stallone, G., Hartmann, A., Pinto, J. R., Chapman, J., Burke, J. T., Brault, Y., Neylan, J. F., Rapamune Maintenance Regimen Study, G. (2005): Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transpl Int*, 18, 22-28
- Olyaei, A. J., de Mattos, A. M., Bennett, W. M. (2001): Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care*, 7, 384-9
- Opelz, G., Wujciak, T., Ritz, E. (1998): Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int*, 53, 217-22
- Racusen, L. C., Solez, K., Colvin, R. B., Bonsib, S. M., Castro, M. C., Cavallo, T., Croker, B. P., Demetris, A. J., Drachenberg, C. B., Fogo, A. B., Furness, P., Gaber, L. W., Gibson, I. W., Glotz, D., Goldberg, J. C., Grande, J., Halloran, P. F., Hansen, H. E., Hartley, B., Hayry, P. J., Hill, C. M., Hoffman, E. O., Hunsicker, L. G., Lindblad, A. S., Yamaguchi, Y., et al. (1999): The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*, 55, 713-23
- Radermacher, J., Mengel, M., Ellis, S., Stuht, S., Hiss, M., Schwarz, A., Eisenberger, U., Burg, M., Luft, F. C., Gwinner, W., Haller, H. (2003): The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med*, 349, 115-24
- Randhawa, P. S., Shapiro, R., Jordan, M. L., Starzl, T. E., Demetris, A. J. (1993): The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK506. Clinical significance and comparison with cyclosporine. *American Journal of Surgical Pathology*, 17, 60-68
- Roland, M., Gatault, P., Doute, C., Buchler, M., Al-Najjar, A., Barbet, C., Chatelet, V., Marliere, J. F., Nivet, H., Lebranchu, Y., Halimi, J. M. (2008): Immunosuppressive medications, clinical and metabolic parameters in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transpl Int*, 21, 523-30
- Roser-Page, S., Vikulina, T., Zayzafoon, M., Weitzmann, M. N. (2014): CTLA-4Ig-induced T cell anergy promotes Wnt-10b production and bone formation in a mouse model. *Arthritis Rheumatol*, 66, 990-99
- Rostaing, L., Massari, P., Garcia, V. D., Mancilla-Urrea, E., Nainan, G., del Carmen Rial, M., Steinberg, S., Vincenti, F., Shi, R., Di Russo, G., Thomas, D., Grinyo, J. (2011): Switching from calcineurin inhibitor-based regimens to a belatacept-based regimen in renal transplant recipients: a randomized phase II study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 430-39
- Roth, D., Milgrom, M., Esquenazi, V., Fuller, L., Burke, G., Miller, J. (1989): Posttransplant hyperglycemia. Increased incidence in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation*, 47, 278-81

Rupprecht, H., Burchardi, C., Mistry-Burchardi, N., Fischereeder, M., Weidner, S. (2005): Immunsuppression. 1, Elsevier, Urban und Fischer,

Rusnak, F., Mertz, P. (2000): Calcineurin: form and function. *Physiol Rev*, 80, 1483-521

Schena, F. P., Pascoe, M. D., Alberu, J., del Carmen Rial, M., Oberbauer, R., Brennan, D. C., Campistol, J. M., Racusen, L., Polinsky, M. S., Goldberg-Alberts, R., Li, H., Scarola, J., Neylan, J. F., Sirolimus, C. T. S. G. (2009): Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*, 87, 233-42

Sehgal, S. N. (2003): Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc*, 35, 7S-14S

Sehgal, S. N., Baker, H., Vezina, C. (1975): Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo)*, 28, 727-32

Sellarés, J., de Freitas, D. G., Mengel, M., Reeve, J., Einecke, G., Sis, B., Hidalgo, L. G., Famulski, K., Matas, A., Halloran, P. F. (2012): Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*, 12, 388-99

Shapiro, R., Jordan, M. L., Scantlebury, V. P., Vivas, C., Marsh, J. W., McCauley, J., Johnston, J., Randhawa, P., Irish, W., Gritsch, H. A., Naraghi, R., Hakala, T. R., Fung, J. J., Starzl, T. E. (1999): A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/prednisone/mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation*, 67, 411-15

Sicuro, A., Mahlbacher, K., Hulter, H. N., Krapf, R. (1998): Effect of growth hormone on renal and systemic acid-base homeostasis in humans. *Am J Physiol*, 274, F650-57

Singh, L., Singh, G., Sharma, A., Sinha, A., Bagga, A., Dinda, A. K. (2015): A comparative study on renal biopsy before and after long-term calcineurin inhibitors therapy: an insight for pathogenesis of its toxicity. *Hum Pathol*, 46, 34-39

Slattery, C., Campbell, E., McMorrow, T., Ryan, M. P. (2005): Cyclosporine A-induced renal fibrosis: a role for epithelial-mesenchymal transition. *Am J Pathol*, 167, 395-407

Solez, K., Axelsen, R. A., Benediktsson, H., Burdick, J. F., Cohen, A. H., Colvin, R. B., Croker, B. P., Droz, D., Dunnill, M. S., Halloran, P. F., Häyry, P., Jennette, J. C., Keown, P. A., Marcussen, N., Mihatsch, M. J., Morozumi, K., Myers, B. D., Nast, C. C., Olsen, S., Racusen, L. C., Ramos, E. L., Rosen, S., Sachs, D. H., Salomon, D. R., Sanfilippo, F. r. e. d., Verani, R., von Willebrand, E. e. v. a., Yamaguchi, Y. (1993): International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney International*, 44, 411-22

Solez, K., Colvin, R. B., Racusen, L. C., Haas, M., Sis, B., Mengel, M., Halloran, P. F., Baldwin, W., Banfi, G., Collins, A. B., Cosio, F., David, D. S., Drachenberg, C., Einecke, G., Fogo, A. B., Gibson, I. W., Glotz, D., Iskandar, S. S., Kraus, E., Lerut, E., Mannon,

- R. B., Mihatsch, M., Nankivell, B. J., Nickleit, V., Papadimitriou, J. C., Randhawa, P., Regele, H., Renaudin, K., Roberts, I., Seron, D., Smith, R. N., Valente, M. (2008): Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*, 8, 753-60
- Solez, K., Colvin, R. B., Racusen, L. C., Sis, B., Halloran, P. F., Birk, P. E., Campbell, P. M., Cascalho, M., Collins, A. B., Demetris, A. J., Drachenberg, C. B., Gibson, I. W., Grimm, P. C., Haas, M., Lerut, E., Liapis, H., Mannon, R. B., Marcus, P. B., Mengel, M., Mihatsch, M. J., Nankivell, B. J., Nickleit, V., Papadimitriou, J. C., Platt, J. L., Randhawa, P., Roberts, I., Salinas-Madruga, L., Salomon, D. R., Seron, D., Sheaff, M., Weening, J. J. (2007): Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant*, 7, 518-26
- Starzl, T. E., Fung, J., Jordan, M., Shapiro, R., Tzakis, A., McCauley, J., Johnston, J., Iwaki, Y., Jain, A., Alessiani, M., et al. (1990): Kidney transplantation under FK 506. *JAMA*, 264, 63-67
- Stevens, P. E., Levin, A., Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, M. (2013): Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 158, 825-30
- Stoltenburg-Didinger, G., Boegner, F. (1992): Glia toxicity in dissociation cell cultures induced by cyclosporine. *Neurotoxicology*, 13, 179-84
- Suehiro, A., Sawada, A., Hasegawa, Y., Takatsuka, H., Higasa, S., Kakishita, E. (2002): Enhancement by cyclosporine A and tacrolimus of serotonin-induced formation of small platelet aggregation. *Bone Marrow Transplant*, 29, 107-11
- Szczech, L. A., Berlin, J. A., Aradhye, S., Grossman, R. A., Feldman, H. I. (1997): Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, 8, 1771-7
- Tedesco, D., Haragsim, L. (2012): Cyclosporine: a review. *J Transplant*, 2012, 230386
- Textor, S. C., Burnett, J. C., Jr., Romero, J. C., Canzanello, V. J., Taler, S. J., Wiesner, R., Porayko, M., Krom, R., Gores, G., Hay, E. (1995): Urinary endothelin and renal vasoconstriction with cyclosporine or FK506 after liver transplantation. *Kidney Int*, 47, 1426-33
- The Canadian Multicentre Transplant Study Group. (1983): A Randomized Clinical Trial of Cyclosporine in Cadaveric Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 309, 809-15
- Thomas, S. E., Andoh, T. F., Pichler, R. H., Shankland, S. J., Couser, W. G., Bennett, W. M., Johnson, R. J. (1998): Accelerated apoptosis characterizes cyclosporine-associated interstitial fibrosis. *Kidney Int*, 53, 897-908
- Thomusch, O., Wiesener, M., Opgenoorth, M., Pascher, A., Woitas, R. P., Witzke, O., Jaenigen, B., Rentsch, M., Wolters, H., Rath, T., Cingoz, T., Benck, U., Banas, B., Hugo, C. (2016): Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after

renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 388, 3006-16

Tory, R., Sachs-Barrable, K., Goshko, C. B., Hill, J. S., Wasan, K. M. (2009): Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations. *Transplantation*, 88, 62-8

van Hooff, J. P., Christiaans, M. H., van Duijnhoven, E. M. (2004): Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*, 19 Suppl 6, vi8-vi12

Verpooten, G. A., Cools, F. J., Van der Planken, M. G., Bedert, L. C., Claes, R., Van Gaal, L. F., De Broe, M. E. (1996): Elevated plasminogen activator inhibitor levels in cyclosporin-treated renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 11, 347-51

Vežina, C., Kudelski, A., Sehgal, S. N. (1975): Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo)*, 28, 721-26

Vincenti, F. (2012): Are calcineurin inhibitors-free regimens ready for prime time? *Kidney Int*, 82, 1054-60

Vincenti, F., Charpentier, B., Vanrenterghem, Y., Rostaing, L., Bresnahan, B., Darji, P., Massari, P., Mondragon-Ramirez, G. A., Agarwal, M., Di Russo, G., Lin, C.-S., Garg, P., Larsen, C. P. (2010): A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *American Journal of Transplantation*, 10, 535-46

Vincenti, F., Rostaing, L., Grinyo, J., Rice, K., Steinberg, S., Gaithe, L., Moal, M. C., Mondragon-Ramirez, G. A., Kothari, J., Polinsky, M. S., Meier-Kriesche, H. U., Munier, S., Larsen, C. P. (2016): Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*, 374, 333-43

Wakamatsu, A., Fukusumi, Y., Hasegawa, E., Tomita, M., Watanabe, T., Narita, I., Kawachi, H. (2016): Role of calcineurin (CN) in kidney glomerular podocyte: CN inhibitor ameliorated proteinuria by inhibiting the redistribution of CN at the slit diaphragm. *Physiol Rep*, 4,

Walunas, T. L., Lenschow, D. J., Bakker, C. Y., Linsley, P. S., Freeman, G. J., Green, J. M., Thompson, C. B., Bluestone, J. A. (1994): CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity*, 1, 405-13

Watanabe, S., Tsuruoka, S., Vijayakumar, S., Fischer, G., Zhang, Y., Fujimura, A., Al-Awqati, Q., Schwartz, G. J. (2005): Cyclosporin A produces distal renal tubular acidosis by blocking peptidyl prolyl cis-trans isomerase activity of cyclophilin. *Am J Physiol Renal Physiol*, 288, F40-7

Webster, A. C., Playford, E. G., Higgins, G., Chapman, J. R., Craig, J. C. (2004): Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*, 77, 166-76

- Webster, A. C., Woodroffe, R. C., Taylor, R. S., Chapman, J. R., Craig, J. C. (2005): Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 331, 810
- Weir, M. R., Blahut, S., Drachenburg, C., Young, C., Papademitriou, J., Klassen, D. K., Cangro, C. B., Bartlett, S. T., Fink, J. C. (2004): Late calcineurin inhibitor withdrawal as a strategy to prevent graft loss in patients with suboptimal kidney transplant function. *Am J Nephrol*, 24, 379-86
- Weir, M. R., Mulgaonkar, S., Chan, L., Shidban, H., Waid, T. H., Preston, D., Kalil, R. N., Pearson, T. C. (2011): Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. *Kidney Int*, 79, 897-907
- Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y., Held, P. J., Port, F. K. (1999): Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 341, 1725-30
- Yamaguchi, Y., Teraoka, S., Yagisawa, T., Takahashi, K., Toma, H., Ota, K. (1989): Ultrastructural study of cyclosporine-associated arteriopathy in renal allografts. *Transplant Proc*, 21, 1517-22
- Young, B. A., Burdmann, E. A., Johnson, R. J., Alpers, C. E., Giachelli, C. M., Eng, E., Andoh, T., Bennett, W. M., Couser, W. G. (1995): Cellular proliferation and macrophage influx precede interstitial fibrosis in cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*, 48, 439-48
- Zerbini, C. A. F., Clark, P., Mendez-Sanchez, L., Pereira, R. M. R., Messina, O. D., Una, C. R., Adachi, J. D., Lems, W. F., Cooper, C., Lane, N. E., Inflammation, I. O. F. C., Bone Structure Working, G. (2017): Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*, 28, 429-46
- Zhong, Z., Arteel, G. E., Connor, H. D., Yin, M., Frankenberg, M. V., Stachlewitz, R. F., Raleigh, J. A., Mason, R. P., Thurman, R. G. (1998): Cyclosporin A increases hypoxia and free radical production in rat kidneys: prevention by dietary glycine. *Am J Physiol*, 275, F595-604

7 Publikationen, Poster und Stipendien

Journal

Schulte, K., Vollmer, C., Klasen, V., Bräsen, J.H., Püchel, J., Borzikowsky, C., Kunzendorf, U., Feldkamp, T. (2017): Late conversion from tacrolimus to a belatacept-based immuno-suppression regime in kidney transplant recipients improves renal function, acid-base derangement and mineral-bone metabolism. J Nephrol, 30, 607-615

Poster

DGFN Jahreskongress 2016 (10.-13. September)

P284

Kriterien für die Organauswahl bei Nierentransplantation

V. Klasen, K. Schulte, C. Vollmer, F. Braun, T. Becker, J. Hedderich, U. Kunzendorf, T. Feldkamp

P294

Umstellung auf eine CNI freie Immunsuppression mit Belatacept bei CNI-Nebenwirkungen verbessert die Nierentransplantatfunktion langfristig

C. Vollmer, K. Schulte, V. Klasen, F. Braun, T. Becker, J. Hedderich, U. Kunzendorf, T. Feldkamp

DGFN Jahreskongress 2017 (14.-17. September)

P235

Eine späte Konversion von Tacrolimus auf ein Belatacept-basiertes immunsuppressives Regime in nierentransplantierten Patienten verbessert die Nierenfunktion, Störungen des Säure-Basen-Haushalts und den Mineral- und Knochenstoffwechsel

C. Vollmer, K. Schulte, V. Klasen, J. Püchel, C. Borzikowsky, U. Kunzendorf, T. Feldkamp

P240

Allokation der Nierentransplantate im Eurotransplantraum – wird das Potenzial des Organpools voll ausgeschöpft?

V. Klasen, K. Schulte, C. Vollmer, C. Borzikowsky, C. Greitens, U. Kunzendorf, T. Feldkamp

Stipendien

Reisestipendium für den DGfN-Jahreskongress in Berlin 2016

Reisestipendium für den DGfN-Jahreskongress in Mannheim 2017

8. Danke

Am Ende möchte ich die Gelegenheit nutzen, all den Menschen zu danken, die zur Entstehung dieser Arbeit mit beigetragen haben.

In erster Linie gilt mein Dank Prof. Thorsten Feldkamp für die Möglichkeit, meine ersten Forschungserfahrungen unter deiner guten Betreuung zu sammeln, für deine Ideen und die regelmäßigen Lab-Meetings. Dir, Kevin, danke ich für die gemeinsamen „Brain-Stormings“, deine investierte Zeit, geduldige Beratung und Korrektur. Meine Mitdoktoranden haben zur moralischen Unterstützung ganz entscheidend beigetragen, insbesondere Vera danke ich für die gemeinsamen Kongressbesuche und die schöne Zeit. Außerdem geht mein Dank an Prof. Kunzendorf und alle Mitarbeiter der Klinik für Nephrologie am UKSH Kiel (insbesondere Frau Fülbier und Frau Kahl). Danke Alina, Annette und Annika für sechs gemeinsame Jahre Medizinstudium. Meiner Familie danke ich dafür, dass sie immer hinter mir steht. Ohne eure Unterstützung wäre ich niemals da, wo ich bin. Mama und Birte, vielen Dank für eure genaue Suche nach den kleinsten Grammatik- und Formfehlern. Oma, danke, dass du immer so stolz auf mich warst. Ich vermisse dich. Und ganz zum Schluss: Philippe, danke für deine Geduld und Hilfe und dafür, dass es dich gibt!