

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und
Internistische Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Replikation von Epstein-Barr-Virus, Cytomegalievirus und
Humanem Polyomavirus bei Patienten nach
Nierentransplantation unter Immunsuppression mit Belatacept

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Dornig geb. Ruttloff
aus Potsdam

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	7
Zusammenfassung.....	9
1. Einführung.....	12
1.1. Nierentransplantation.....	12
1.2. Transplantatabstoßung.....	12
1.3. Immunsuppression nach Organtransplantation.....	13
1.4. Belatacept.....	15
1.5. Infektionen unter Immunsuppression.....	17
1.6. Epstein-Barr-Virus.....	18
1.7. Cytomegalievirus.....	18
1.8. Humanes Polyomavirus.....	19
1.9. Fragestellung.....	20
2. Material und Methoden.....	21
2.1. Patientenkollektiv.....	21
2.2. Therapieregime.....	22
2.3. Dokumentation/ Datenerhebung.....	23
2.4. Berechnete Variablen und statistische Analysemethoden.....	25
3. Ergebnisse.....	28
3.1. Patientencharakteristika.....	28
3.2. Patientenüberleben.....	29
3.3. Transplantatverlust.....	30
3.4. Belataceptgabe.....	31
3.5. Immunsuppression zum Zeitpunkt der Umstellung auf Belatacept.....	32
3.6. Nierenfunktionsparameter.....	35
3.7. EBV-Replikationen unter Belatacept.....	37
3.8. CMV-Replikationen unter Belatacept.....	40
3.9. BKV-Replikationen unter Belatacept.....	44
3.10. Coinfektionen von EBV, CVM und BKV.....	49
3.11. Infektionen im Beobachtungszeitraum.....	50

3.12. Malignom.....	51
3.13. Hospitalisierung.....	52
3.14. DSA.....	53
4. Diskussion.....	53
4.1. EBV-Replikation unter Therapie mit Belatacept.....	54
4.2. PTLD unter Belatacept.....	55
4.3. CMV-Replikation unter Belatacept.....	55
4.4. CMV-High-Risk-Status und Belatacept.....	56
4.5. BKV-Replikation unter Belatacept.....	57
4.6. Patientenüberleben und Transplantatverlust.....	58
4.7. Nierenfunktion unter Belatacept.....	60
4.8. Allgemeine Infektionen, Hospitalisierungen und Malignome.....	61
4.9. Limitationen der Studie.....	63
4.10. Schlussfolgerung.....	64
Literaturverzeichnis.....	65
Eidesstattliche Versicherung.....	73
Lebenslauf.....	74
Danksagung.....	76

Abkürzungsverzeichnis

ABOi	AB0-Inkompatibilität
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
APC	<i>Antigen presenting cell</i> (Antigen-präsentierende Zelle)
ATG	Antithymozytenglobulin
BG	<i>Belatacept Group</i> (Belataceptgruppe)
BKV	Humanes Polyomavirus
BK-Nephropathie	Nephropathie mit BKV-Nachweis
Bzw.	beziehungsweise
CAD	<i>chronic allograft dysfunction</i> (chronischer Transplantatverlust)
CD	<i>cluster of differentiation</i> (Differentierungscluster)
CG	<i>Control Group</i> (Kontrollgruppe)
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurin-Inhibitoren
DGF	<i>delayed graft function</i> (verspätet einsetzende Transplantatfunktion)
Dr	Doktor
DSA	Donor-spezifische Antikörper
(D/R)	Serostatus Transplantatempfänger (Donor/Rezeptor)
EBV	Epstein-Barr-Virus
eGFR	<i>estimated glomerular filtration rate</i> (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
exkl	exklusive
FU	<i>Follow-Up</i> (Nachbeobachtung)
Gesamt-FU-Zeit	Gesamt- <i>Follow-Up</i> -Zeit
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinaltrakt
HHV-4	Humanes Herpesvirus 4
HHV-5	Humanes Herpesvirus 5
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i> (Histokompatibilitäsantigen)
HWI	Harnwegsinfekt
inkl.	inklusive
IR	<i>Incidence Rate</i> (Inzidenzrate)

IRR	<i>Incidence Risk Ratio</i> (Inzidenz-Risiko-Rate)
i.v.	intravenös
J	Jahre
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MAP	<i>mitogen activated protein</i> (mitogen aktiviertes Protein)
MDRD	<i>Modificaion of Diet in Renal Disease</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i> (Hauptgewebeverträglichkeitskomplex)
Mio.	Millionen
mTORi	<i>mammalian-target-of-rapamycin inhibitors</i> (Säugetierziel von Rapamycin-Inhibitoren)
NF- κ B	<i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells</i> (Kernfaktor-Kappa-Leichtketten-Verstärker von aktivierten B-Zellen)
n.s.	nicht signifikant
Ntx	Nierentransplantation
PCP	Pneumocystis Pneumonie
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Polymerase-Kettenreaktion)
PD	Privatdozent
Prof	Professor
PTLD	Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
SE	<i>standard error</i> (Standardfehler)
TCR	<i>T cell receptor</i> (T-Zell-Rezeptor)
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TPV	Transplantatversagen
Tsd	Tausend
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

Im Nachfolgenden steht die maskuline Form der personenbezogenen Substantive, Adjektive und Personalpronomen stellvertretend sowohl für die feminine Form, als auch für Personen, die sich keinem der beiden Geschlechter zuordnen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkmechanismus Belatacept Teil 1 (APC = Antigenpräsentierende Zelle, CD = Cluster of differentiation, MHC = Haupthistokompatibilitätskomplex, TCR = T-Zell-Rezeptor).....	15
Abbildung 2: Wirkmechanismus Belatacept Teil 2 (APC = Antigenpräsentierende Zelle, CD = Cluster of differentiation, MHC = Haupthistokompatibilitätskomplex, TCR = T-Zell-Rezeptor).....	15
Abbildung 3: Einteilung der Gruppen und Matching (Ntx = Nierentransplantation, CCM = Campus Charité Mitte)	22
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve Überleben (1 = Belataceptgruppe, 2 = Kontrollgruppe), zensierte Daten in der Belataceptgruppe 85,7%, zensierte Daten in der Kontrollgruppe 95,6%.....	29
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve Transplantatverlust (1 = Belataceptgruppe, 2 = Kontrollgruppe, zensierte Daten in der Belataceptgruppe 80,2%, zensierte Daten in der Kontrollgruppe 87,8%.....	30
Abbildung 6: Therapiedauer Belatacept: Anzahl der Patienten von 91 Patienten in der Belataceptgruppe, die länger als 12 Monate Belatacept erhielten, länger als 24 Monate von 91, länger als 36 Monate von 91, länger als 48 Monate von 91, länger als 60 Monate und länger als 68 Monate von 91	31
Abbildung 7: Umstellungszeitpunkt auf Belatacept (Ntx = Nierentransplantation) bezogen auf den Zeitpunkt der Transplantation	32
Abbildung 8: Immunsuppression zur Umstellung in Belatacept- und Kontrollgruppe...	33

Abbildung 9: Gründe für die Umstellung auf Belatacept von 91 Patienten der Belataceptgruppe (DGF = Verzögerte Transplantatfunktion, MMF = Mycophenolate, NW = Nebenwirkung, mTORi = mammalian-target-of-rapamycin inhibitors, CNI = Calcineurin-Inhibitoren, Tox =Toxizität)	34
Abbildung 10: Gründe für Absetzen von Belatacept von 31 Patienten, bei denen Belatacept abgesetzt werden musste (TPV = Transplantatversagen, CMV = Cytomegalievirus, PTLD = Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung)	34
Abbildung 11: Mittlere GFR von Belatacept und Kontrollgruppe, (GFR = Glomeruläre Filtrationsrate).....	35
Abbildung 12: Mittlere Proteinurie in Belatacept- und Kontrollgruppe	36
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve 1. EBV-Virämie vom Zeitpunkt der Umstellung bis 68 Monate nach Umstellung (1 = Belataceptgruppe, 2 = Kontrollgruppe), zensierte Daten in der Belataceptgruppe 68,1%, zensierte Daten in der Kontrollgruppe 94,5% (EBV = Epstein-Barr-Virus).....	39
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve 1. CMV-Virämie vom Zeitpunkt der Umstellung bis 68 Monate nach Umstellung (1 = Belataceptgruppe, 2 = Kontrollgruppe), $p=0,249$ (Berechnung mittels Log-Rank), zensierte Daten in der Belataceptgruppe 90,7%, zensierte Daten in der Kontrollgruppe 92,3% (CMV = Cytomegalievirus)	42
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve 1. BKV-Replikation (Urin) vom Zeitpunkt der Umstellung bis 68 Monate nach Umstellung (1 = Belataceptgruppe, 2 = Kontrollgruppe), $p=0,441$ (Berechnung mittels Log-Rank), zensierte Daten in der Belataceptgruppe 84,6%, zensierte Daten in der Kontrollgruppe 84,6%, (BKV = Humanes Polyomavirus)	46
Abbildung 16: Malignome in Belatacept- und Kontrollgruppe	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosierschema Belatacept de novo (23) (KG = Körpergewicht)	22
Tabelle 2: Stadieneinteilung Infektion	24
Tabelle 3: AKIN-Stadien für akutes Nierenversagen (60) (KG = Körpergewicht, AKIN = Acute Kidney Injury Network)	24
Tabelle 4: Klassifikation Hospitalisierungsgründe (GIT = Gastrointestinaltrakt, AKIN = Acute Kidney Injury Network, PTLD = Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung)	25
Tabelle 5: Virusspezifische Auswertungsparameter (EBV = Epstein-Barr-Virus, CMV = Cytomegalievirus, BKV = Humanes Polyomavirus, PTLD = Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung).....	27
Tabelle 6: Patientencharakteristika (SD = Standardabweichung, DSA = Donor-spezifische Antikörper, AB0i = AB0-inkompatibel, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, FU = Follow-Up)	28
Tabelle 7: EBV-Replikationen im Plasma vergleichend zwischen Belatacept- und Kontrollgruppe (EBV = Epstein-Barr-Virus)	38
Tabelle 8: CMV-Replikationen im Plasma vergleichend zwischen Belatacept- und Kontrollgruppe (CMV = Cytomegalievirus)	41
Tabelle 9: CMV-High-Risk-Gruppe Vergleich zwischen Belatacept und Kontrollgruppe (CMV = Cytomegalievirus).....	43
Tabelle 10: Vergleich der mittleren CMV-Copyzahl zwischen CMV-High-Risk-Gruppe und Gesamtgruppe in Belatacept und Kontrollgruppe (CMV = Cytomegalievirus)	43

Tabelle 11: Anzahl der Patienten mit nachweisbarer BKV-Replikation vor der Umstellung und nach der Umstellung auf Belatacept (BKV = Humanes Polyomavirus) 45

Tabelle 12: BKV-Replikationen in Urin und Plasma vergleichend zwischen Belatacept- und Kontrollgruppe Teil 1 (BKV = Humanes Polyomavirus)47

Tabelle 13: BKV-Replikationen in Urin und Plasma vergleichend zwischen Belatacept- und Kontrollgruppe Teil 2 (BKV = Humanes Polyomavirus)48

Tabelle 14: Coinfektionen der Viren EBV, CMV und BKV unter Belatacept (EBV = Epstein-Barr-Virus, CMV = Cytomegalievirus, BKV = Humanes Polyomavirus)49

Tabelle 15: Infektionen in Belatacept- und Kontrollgruppe mit Inzidenz-Risk-Ratio (IR = Inzidenz-Risk, IRR = Inzidenz-Risk-Ratio, KI = Konfidenzintervall, EBV = Epstein-Barr-Virus, CMV = Cytomegalievirus, BKV = Humanes Polyomavirus)50

Tabelle 16: Hospitalisierungen in der Belataceptgruppe und der Kontrollgruppe mit Inzidenz-Risk-Ratio (IR = Inzidenz Risk, IRR = Inzidenz-Risk-Ratio, KI = Konfidenzintervall, AKIN = Acute Kidney Injury Network, GIT = Gastrointestinaltrakt, PTLD = Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung)52

Zusammenfassung

Infektionen nach Organtransplantation unter Immunsuppression stellen eine der größten Herausforderungen der Transplantationsmedizin dar. Besonders virale Infekte sind durch eingeschränkte Therapieoptionen schwer behandelbar und haben einen Einfluss auf Transplantat- und Patientenüberleben. In der Nachsorge der Nierentransplantation sind besonders EBV, CMV und BKV von Bedeutung. Belatacept ist ein neues Immunsuppressivum, das eine Alternative zu der Immunsuppression durch Calcineurininhibitoren darstellt.

Die vorliegende Arbeit vergleicht ein Belatacept-basiertes immunsuppressives Regime mit der Standardimmunsuppression, hinsichtlich der Replikation von EBV, CMV und BKV. Bei der zugrunde liegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von 91 Patienten, die Belatacept erhielten und 91 Kontrollpatienten, die ein anderes immunsuppressives Regime erhielten. Virologische Daten wurden im Zeitraum von 24 Monate vor, bis 68 Monate nach Beginn der Belataceptgabe analysiert und deskriptiv ausgewertet. Außerdem wurde die Überlebenszeitanalyse für die erste Virusreplikation nach Umstellung auf Belatacept, sowie die Ereignisse Transplantatverlust und Tod ermittelt.

Die Gesamtcopyzahl betrachtend, replizierten EBV und CMV höher unter Belatacept, BKV replizierte niedriger unter Belatacept. Die Gesamtcopyzahl von EBV unter Belatacept war höher mit 277.671 cop/mL im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 46.770 cop/mL. In der Belataceptgruppe replizierten 29/91 Patienten (31%). In der Kontrollgruppe replizierten 5/91 Patienten (5,5%) ($p < 0.05$). Die Gesamtcopyzahl von CMV unter Belatacept war mit 6.206.010 cop/mL bei 9/91 Patienten (9,9%) deutlich höher als in der Kontrollgruppe mit 713.120 cop/mL bei 7/91 Patienten (7,7%), wobei sich die Anzahl der Patienten, die replizierten, statistisch nicht unterschied ($p = 0,601$). Im Gegensatz dazu fiel in der BKV-Auswertung auf, dass unter Belatacept eine deutlich niedrigere Gesamtcopyzahl von BKV im Urin von 583×10^6 cop/mL zu beobachten war im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 42.212×10^6 cop/mL. In beiden Gruppen replizierten 14/91 (15,4%) Patienten im Urin. Im Plasma fiel ein noch deutlicherer Unterschied der Replikation mit 86.660 cop/mL unter Belatacept, zu 50.025×10^6 cop/mL in der Kontrollgruppe auf. In der Belataceptgruppe hatte nur 1/91 (1,2%) Patienten eine

nachweisbare Plasmareplikation verglichen mit 8/91 (8,8%) Patienten in der Kontrollgruppe ($p < 0.05$).

Das Patientenüberleben war in der Belataceptgruppe signifikant schlechter mit 13 Todesfällen während des Beobachtungszeitraumes, gegenüber vier Todesfällen in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Das Ereignis Transplantatverlust trat in der Belataceptgruppe bei 18 Patienten auf, in der Kontrollgruppe bei 11 Patienten ($p = 0,156$).

Zusammenfassend zeigte die vorliegende Studie eine erhöhte Gesamtreplikationsrate für EBV und CMV unter Belatacept, sowie eine niedrigere Gesamtreplikationsrate für BKV im Vergleich zur Standardimmunsuppression. Aufgrund von niedrigerer BKV-Replikation stellt Belatacept möglicherweise damit eine Therapieoption bei BK-Nephropathie dar.

Abstract

Infections after transplantation under immunosuppressant therapy are one of the biggest challenges in today's transplant medicine. During the follow-up after transplantation particularly Epstein-Barr-Virus, Cytomegalovirus and BK Virus matter. Belatacept is a new immunosuppressive drug which is an alternative to immunosuppression with Calcineurin-Inhibitors.

This work compares a Belatacept-based immunosuppressive regimen with standard immunosuppression, regarding the replication of the Epstein-Barr-Virus, Cytomegalovirus and BK Virus. The underlying research is a retrospective data analysis of 91 patients with a Belatacept-based immunosuppressive regimen and 91 patients under standard immunosuppression. The virological data was descriptively analysed during the period of 24 month before, until 68 month after conversion to Belatacept. Furthermore a survival analysis was calculated of the events first virus replication after conversion to Belatacept, death and graft loss.

Regarding the overall replication, Epstein-Barr-Virus und Cytomegalovirus replicated higher under Belatacept. BK Virus replicated less under Belatacept. The overall replication of Epstein-Barr-Virus in the BG was clearly higher with 277,671 cop/mL in comparison to 46,770 cop/mL in the CG. In the BG 29/91 patients (31%) replicated, in the CG 5/91 patients (5.5%) replicated ($p < 0.05$). The overall replication of Cytomegalovirus under Belatacept was 6,206,010 cop/mL of 9/91 patients (9.9%) as opposed to 713,120 cop/mL of 7/91 patients (7.7%) in the CG, whereas the number of

patients that replicated did not differ significantly ($p=0.601$). On the contrary, after analysis we could state that the overall replication of BK Virus in urine was considerably lower with 583×10^6 cop/mL in the BG related to the CG with $42,212 \times 10^6$ cop/mL. In both groups 14/91 (15.4%) patients replicated in urine. In plasma the difference between the two groups was even higher with 86,660 cop/mL in the BG and $50,035 \times 10^6$ cop/mL in the CG. In the BG just 1/91 patient (1.2%) had a plasma replication compared to 8/91 patients (8.8%) in the CG ($p<0.05$).

The patient survival was significantly worse in the BG with 13 cases of death during follow up against 4 cases of death in the CG ($p<0.05$). 18 patients suffered from graft loss in the BG in contrast to 11 patients in the CG ($p=0.156$).

Summarizing, our research showed a higher overall replication for Epstein-Barr-Virus, Cytomegalovirus under Belatacept, as well as a lower overall replication for BK Virus compared to the standard immunosuppression. Due to a lower replication of BK Virus Belatacept is potentially a therapy option for BK-Nephropathy.

1. Einführung

1.1. Nierentransplantation

Für Patienten mit terminalem Nierenversagen ist die Nierentransplantation neben der Hämodialyse und der Peritonealdialyse die einzige Behandlungsoption (1). Die Nierentransplantation ist die meistdurchgeführte Organtransplantation mit 1.921 Transplantationen in Deutschland und 19.000 Transplantationen in den USA im Jahr 2017 (2, 3). Sie hat verglichen mit Nierenersatzverfahren, wie Hämodialyse oder Peritonealdialyse, das beste Outcome (4). Die durchschnittliche Funktionsdauer der Nieren von Lebendspendern ist heute 12 Jahre und von post mortem gespendeten Organen ca. 9 Jahre (5). Um eine Abstoßung des transplantierten Organes zu verhindern, erfolgt eine kontinuierliche Immunsuppression über die gesamte Funktionsdauer des Transplantates.

1.2. Transplantatabstoßung

Die Grundvoraussetzung für ein funktionierendes Transplantat ist die Verhinderung einer Transplantatabstoßung durch den Empfänger. Die Mechanismen der Transplantatabstoßung können nach zeitlichem Auftreten in hyperakute, akute und chronische Abstoßung unterteilt werden (6). Alloantikörper lösen eine hyperakute oder humorale Transplantatabstoßung aus (6). Diese Antikörper können sich sowohl gegen Blutgruppenantigene als auch gegen MHC-Moleküle richten. Zirkulierende Blutgruppenantikörper erkennen die Blutgruppenantigene des Spenders und lösen die Aktivierung des Komplementsystems und der Blutgerinnung aus (6). So trägt die Abstimmung der HLA-Moleküle von Transplantatspender und -empfänger maßgeblich zum Erfolg einer Transplantation bei (7). Bei der Form der hyperakuten oder humoralen Abstoßungsreaktion kann histologisch meist der Komplementfaktor C4d in den Kapillaren des Transplantates nachgewiesen werden (8, 9). Die akute Abstoßungsreaktion ist T-Zell-vermittelt. Nach Halloran et al. führen 3 Signale zur Aktivierung der alloreaktiven T-Zellen (8). Die erste Bindung muss zwischen CD-3-positivem T-Zellrezeptor und MHC-Molekül der APC stattfinden. Die zweite Bindung wird als Costimulation bezeichnet und findet zwischen CD80 und CD86 auf den APC und CD28, das auf der Oberfläche der T-

Zellen präsentiert wird, statt. Beide Signale induzieren Signalwege, die letztendlich zur Aktivierung der T-Zelle führen (8).

Doch auch nach Jahren kann ein Transplantat abgestoßen werden, durch Prozesse, die man unter dem Begriff chronische Rejektion zusammenfasst. Nach Renders et al. ist die Verhinderung der chronischen Rejektion noch immer eine der größten Herausforderungen in der Nachsorge der Patientinnen und Patienten nach Nierentransplantation (10). Histologisch kann man hier atherosklerotische Veränderungen der Blutgefäße sowie tubuläre und glomeruläre Fibrose und Atrophie erkennen (9). Die chronische Abstoßungsreaktion ist ebenfalls T-Zell-vermittelt. Die meist alloreaktiven T-Zellen induzieren durch Ausschüttung von Signalmolekülen eine Monozoytenmigration, die letztendlich eine chronische Entzündung im Transplantat generieren (6). Sie kann zu jedem Zeitpunkt nach Transplantation einsetzen und so progredient zu einer Verschlechterung der Transplantatfunktion führen (6).

Nach neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen können jedoch auch Nierentransplantationen durchgeführt werden bei denen eine AB0-Inkompatibilität oder donor-spezifische Antikörper vorliegen (11, 12). Der Transplantatempfänger erhält in seiner Vorbereitung auf die Transplantation eine Desensibilisierung mit dem CD-20-Antikörper *Rituximab* und eine Plasmapherese (13). Diese Patienten haben keinen signifikant höheren Wert an akuten Rejektionen als Patienten nach AB0-kompatibler Nierentransplantation bzw. Patienten, die DSA-negativ waren (14, 15).

Um eine hyperakute, akute oder chronische Rejektion des Transplantats zu verhindern, müssen Transplantatempfänger dauerhaft eine adäquate immunsuppressive Medikation erhalten.

1.3. Immunsuppression nach Organtransplantation

Um ein Transplantatversagen zu verhindern, müssen Empfänger eines Organtransplantats Medikamente zur Immunsuppression erhalten. So gibt es verschiedene Methoden, wie Immunsuppressiva eine Transplantatabstoßung verhindern. Leitliniengerecht sollte die Immunsuppression nach Ntx während der Induktionsphase auf einem Calcineurin-Inhibitor und einem Proliferationshemmer, Mycophenolat, basieren und kann mit Steroiden kombiniert werden (13).

Kortikosteroide finden in der Immunsuppression nach Organtransplantation seit mehr als 50 Jahren Anwendung (16). Mycophenolate, deren aktiver Bestandteil die Mycophenolsäure ist, hemmen die de-novo-Synthese von Guanodin-Monophosphat und so die DNA-Synthese von sich schnell teilenden Zellen, auch B- und T-Lymphozyten (6). Sie sind heute ein fester Bestandteil der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation (13). Über die unterdrückte B-Zell-Reifung, sinkt auch die Bildung von DSA und so das Risiko für eine Abstoßungsreaktion (17).

Wie bereits erwähnt sollte die Immunsuppression nach Ntx leitliniengerecht auf einer Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren basieren (13). Zu dieser Substanzgruppe gehören unter anderem Cyclosporin und Tacrolimus. Beide hemmen über einen unterschiedlichen Weg das calciumabhängige Enzym Calcineurin (6). CNI sind potente Immunsuppressiva, jedoch ist eine der wichtigsten Nebenwirkungen die Nephrotoxizität (16). Die chronische Nephrotoxizität ist auf Vasokonstriktion mit daraus resultierender interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie zurückzuführen, die auch als chronische Allograftfunktionsstörung bezeichnet wird. Es folgt ein Abfall der GFR, als letztendlich messbarer Parameter der Nierenfunktion. Auch steigt das kardiovaskuläre Risiko unter der Einnahme von CNI (18). Die gleichzeitige Einnahme von Tacrolimus und Mycophenolaten erhöht das Risiko an einer BK-Nephropathie zu erkranken (16). Obwohl Patienten, die mit einem CNI-Regime behandelt werden ein sehr gutes Ein-Jahres-Überleben und eine niedrige Rate an akuten Rejektionen haben, können diese Medikamente mit nephrotoxischen Effekten, sowie negativem Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko zu spätem Transplantatversagen und Tod der Patienten beitragen (19, 20).

Die Gruppe der mTORi ist eine mögliche Alternative für CNI. In der ZEUS-Studie von 2011 wurde durch die Immunsuppression mit Everolimus eine signifikant verbesserte GFR im Vergleich zu der Therapie mit Cyclosporin und Mycophenolat Mofetil bei gleicher Effizienz und Sicherheit konstatiert. Es wurde aber eine höhere Rate an akuten Rejektionen beobachtet (18, 21).

Ein weiteres Medikament, das im Hinblick auf Nephrotoxizität der CNI als mögliche Alternative entwickelt wurde, ist Belatacept. Seit 2011 in Deutschland zugelassen, steht es als weitere Möglichkeit der Immunsuppression nach Ntx zur Verfügung (22, 23).

1.4. Belatacept

Belatacept ist ein neues Immunsuppressivum, das zur Gruppe der Kostimulationsblocker gehört (24). Es ist seit 2011 in Deutschland zur Immunsuppression nach Ntx zugelassen (23). Es besteht aus der extrazellulären Bindedomäne CTLA-4, sowie einer Domäne von humanem Immunglobulin G. Durch die Blockade von CD 80 und CD 86, die auf APC präsentiert werden, wird die Bindung an CD 28, das auf T-Zellen exprimiert wird, verhindert (25). Die so fehlende Kostimulation führt dazu, dass die T-Zell-Aktivierung ausbleibt. Der Wirkmechanismus ist in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

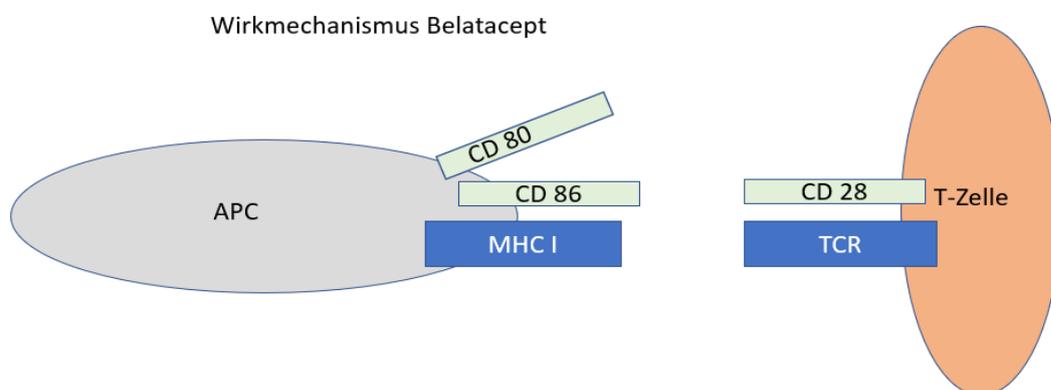


Abbildung 1: Wirkmechanismus Belatacept Teil 1 (APC = Antigenpräsentierende Zelle, CD = Cluster of differentiation, MHC = Haupthistokompatibilitätskomplex, TCR = T-Zell-Rezeptor)

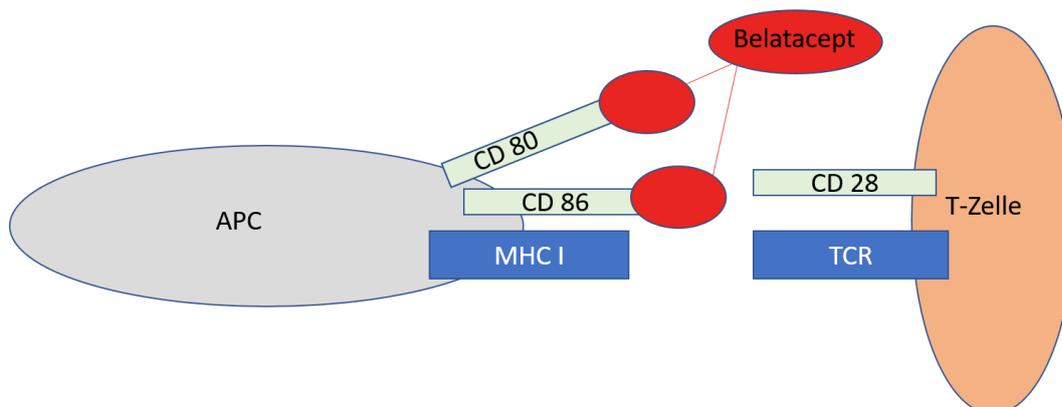


Abbildung 2: Wirkmechanismus Belatacept Teil 2 (APC = Antigenpräsentierende Zelle, CD = Cluster of differentiation, MHC = Haupthistokompatibilitätskomplex, TCR = T-Zell-Rezeptor)

Die wichtigsten Phase III-Studien, die in Deutschland zu einer Zulassung von Belatacept führten, sind die BENEFIT-Studie und die BENEFIT-EXT-Studie (19, 26-30). In der

BENEFIT-Studie wurden Patienten nach Ntx in drei Therapieregime eingeteilt. Die erste Gruppe erhielt eine hohe Dosis mit Belatacept, die zweite Gruppe erhielt eine mittlere Dosis mit Belatacept, die dritte Gruppe erhielt ein immunsuppressives Regime auf Basis von Cyclosporin A. Patienten- und Transplantatüberleben war nach einem Jahr gleich zwischen allen Gruppen. Die Nierenfunktion war signifikant besser in den Belataceptgruppen. Jedoch war die Anzahl und die Schwere der akuten Rejektion höher in den Gruppen mit dem Belatacept-basierten Regime (26, 27). In die BENEFIT-EXT-Studie wurden anders als in die BENEFIT-Studie auch Empfänger von Transplantatspendern eingeschlossen, die man als Spender mit erweiterten Spenderkriterien bezeichnet (ECD) (28). Auch unter diesen Transplantationsbedingungen ist das Patienten- sowie Transplantatüberleben nach einem Jahr zwischen den Belataceptgruppen und dem Cyclosporin-basierten Regime gleich und die Nierenfunktion deutlich besser in beiden Belataceptgruppen. Auch das kardiovaskuläre Risikoprofil hatte sich bei den Patienten in den Belataceptgruppen verbessert (29).

Kardiovaskuläre Ereignisse sind mit malignen Erkrankungen und Infektionen die häufigste Todesursache bei Patienten nach Ntx (5, 16, 31). Belatacept zeichnet sich durch ein geringeres kardiovaskuläres und metabolisches Risiko für Patienten als andere Immunsuppressiva aus (27). CNI können auch einen negativen Effekt auf den oft schon bestehenden arteriellen Hypertonus der Patienten haben (31). In der Studie von Cohen et al. wurde ein Tacrolimus-basiertes immunsuppressives Regime mit einem Belatacept-basierten Regime in einer retrospektiven Studie verglichen (32). Cohen et al. konnten hier ebenfalls feststellen, dass Langzeitüberleben und Transplantatüberleben gleich waren zwischen beiden Gruppen (32). Sie beschrieben jedoch ein signifikant höheres Risiko für akute Rejektionen. Das wurde von de Graaf et al. in einer prospektiven klinischen Studie genauer untersucht und belegt. In dieser Studie konnte die bessere GFR in der Belataceptgruppe jedoch nicht bestätigt werden (33). In der BENEFIT-Studie zeigt sich auch, dass mehr Patienten das Cyclosporin A-Regime aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen im Vergleich zu Patienten, die stattdessen Belatacept verabreicht bekamen (27).

Neben dem Einsatz als de-novo Immunsuppressivum wird Belatacept zunehmend auch zur Rescue-Immunsuppression mit späterer Umstellung eingesetzt, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Transplantatfunktion und nachgewiesener CNI-Toxizität

(34, 35). In der europäischen Multicenterstudie von Darres et al. wird die Umstellung auf Belatacept innerhalb von 3 Monaten nach Ntx als prognostisch günstiger Parameter für eine signifikante Verbesserung der GFR konstatiert (36). Doch auch die späte Umstellung auf Belatacept ist laut Brakemeier et al., Dürr et al. und Rostaing et al. hinsichtlich Nierenfunktion und Transplantaterhalt vorteilhaft für die Patienten (34, 37, 38). Dabei beschrieben Dürr et al. eine niedrigere Proteinurie bei Umstellung als prognostisch günstigen Faktor für ein besseres Outcome (37).

Belatacept wird einmal monatlich parenteral ambulant verabreicht - die Einnahme des Medikamentes unterliegt medizinischer Aufsicht. So wird das Risiko einer falschen Medikamenteneinnahme, das bei ca. zwei Drittel der Transplantatempfänger auftritt, (Non-Compliance) reduziert und dessen Wirkung erhöht (5, 24).

Belatacept stellt eine vielversprechende Alternative dar. Jedoch zeigte sich in den Zulassungsstudien unter Belatacept eine erhöhte Inzidenz von PTLD, besonders bei Patienten mit negativem EBV-Serostatus, sodass es für diese Patienten nicht zugelassen wurde (23, 26-29). ZNS-PTLD, die gefährlichste Form der Erkrankung, wurde überraschend häufig unter Belatacept beobachtet (39). So stellt sich die Frage, ob es eine erhöhte Inzidenz für Virusinfekte unter Belatacept gibt und ob diese öfter zu Komplikationen führen.

1.5. Infektionen unter Immunsuppression

Infektionen unter Immunsuppression bleiben ein großes Problem und haben Einfluss auf das Patienten- und Transplantatüberleben, obwohl sich die technischen Möglichkeiten der Transplantation und Immunsuppression weiterhin verbessern (40, 41). Nach Fishman et al. gibt es vier Hauptkategorien von Infektionsquellen für transplantierte Patienten: Infektionen, die vom Spender übertragen werden, Infektionen, die der Empfänger vor Transplantation bereits in sich trägt, nosokomial erworbene Infektionen und ambulant erworbene Infektionen (42). Zu den vom Spender übertragenen Infektionen zählt die CMV-Infektion, die im Empfänger meist eine latente Infektion hervorruft, sodass sie oft unbemerkt bleibt (42). Infektionen, die im Empfänger bereits vor Transplantation latent vorliegen, können durch die Immunsuppression reaktiviert werden. Hier sind in der Nierentransplantationsnachsorge besonders die Viren EBV, CMV und BKV von Bedeutung. Nicht nur die primären Auswirkungen der Infektion, wie beispielsweise die

CMV-Kolitis stellen für den Patienten eine Gefahr dar, sondern auch die Langzeitfolgen bzw. Sekundärfolgen für den Patienten und das Transplantat, wie zum Beispiel die Entwicklung eines PTLD bei EBV-Infektion oder die mit einer Infektion einhergehenden Anfälligkeit für Coinfektionen (43).

1.6. Epstein-Barr-Virus

Das Epstein-Barr-Virus gehört zur Familie der Herpesviren und zur Unterfamilie der γ -Herpesviren (44). Bamoulid et al. konstatieren, dass Patienten mit persistierender EBV-Replikation nach Ntx ein 70% höheres Risiko haben einen soliden Tumor zu entwickeln (45). Das Risiko an PTLD, Multiplem Myelom, Leiomyosarkom, oder Tumoren des Nasopharyngialraumes, also EBV-assoziierten Malignomen, zu erkranken, kommt für Patienten mit EBV-Infektion oder Erkrankung hinzu. PTLD ist eine lymphoproliferative Erkrankung der B-Zellen, die unter anderem EBV-assoziiert ist (46). Besonders für immunsupprimierte Patienten nach Organtransplantation ist PTLD eine gefährliche Komplikation (39). Klinische Studien zeigen unter Belatacept eine höhere Inzidenz an PTLD zu erkranken, als unter anderen immunsuppressiven Regimes, vor allem wenn die Transplantatempfänger EBV seronegativ sind (47). So ist Belatacept für EBV-seronegative Patienten nicht zugelassen (23). Eine spezifische antivirale Therapie gibt es gegen das Epstein-Barr-Virus nicht. Das Auftreten von EBV-Infektionen ist mit opportunistischen Infekten assoziiert, was auf einen Zusammenhang mit Überimmunsuppression hindeutet (48). Zu den protektiven Faktoren zählen ein immunsuppressives Regime mit Mycophenolaten, sowie ein positiver EBV-Serostatus des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation (49).

1.7. Cytomegalievirus

Das Cytomegalievirus gehört zur Familie der Herpesviren und zur Unterfamilie der β -Herpesviren. Das Reservoir für dieses Virus bilden die weißen Lymphozyten, sowie CD13-positive Zellen (44). Die Infektion oder Erkrankung mit dem Cytomegalievirus ist eine wichtige Komplikation in der Nachsorge von Patienten mit Ntx. Sie kann negative Auswirkungen auf das Patienten- und Transplantatüberleben haben, sowie andere opportunistische Infektionen begünstigen (50). Indikatoren einer CMV-Erkrankung

können unspezifische Krankheitssymptome wie Fieber und Schwäche sein, jedoch kann sich das Virus auch organspezifisch manifestieren. So können Symptome einer Kolitis, Pneumonitis und Renitits auftreten (51). Die Möglichkeiten eine CMV-Infektion zu verhindern, sind Prophylaxe und präemptive Therapie (51). Leitliniengerecht sollte eine CMV-Prophylaxe für Transplantatempfänger bis drei Monate nach Ntx mithilfe von Ganciclovir i.v. oder Valganciclovir oral erfolgen. Ausgenommen sind seronegative Patienten und deren ebenfalls seronegativen Spender (13). Als präemptive Therapie wird die regelmäßige Testung auf CMV in den ersten Monaten nach Ntx bezeichnet, sodass eine Virämie frühzeitig erkannt und eine sofortige Therapie eingeleitet werden kann (51). Bereits 2011 wurde von Brennan et al. untersucht, ob unterschiedliche immunsuppressive Regimes Einfluss auf die Inzidenz von CMV-Infektionen nach Ntx haben. Er konstatierte, dass ein Everolimus-basiertes immunsuppressives Regime eine deutliche Reduktion der Inzidenz der CMV-Infektion und Virämie zu Folge hat (52).

1.8. Humanes Polyomavirus

Das BK-Virus gehört zur Familie der Polyomaviren (53). 90% der Normalbevölkerung sind im Erwachsenenalter BK-Virus-seropositiv (54). Das Virus verbleibt nach Primärinfektion in den Epithelzellen der Nierentubuli und des Urogenitaltraktes (53). Die seltene Reaktivierung erfolgt bei immunkompetenten Patienten symptomlos und selbstlimitierend und ist im Urin nachweisbar (53). Bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie nach Ntx kommt es jedoch häufiger zur Reaktivierung und bei ca. 10% zur Entwicklung einer BK-Nephropathie (54). Sie führt zu einer Verschlechterung der Nierenleistung und kann zu Transplantatverlust führen (55). Obwohl die BK-Nephropathie seit 1995 als Komplikation der Nachsorge nach Ntx bekannt war, konnte erst durch Hirsch et al. 2002 ein Zusammenhang zwischen BKV-Nachweis mittels PCR im Plasma und BK-Nephropathie hergestellt werden (56). Ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer BK-Nephropathie ist die immunsuppressive Medikation. Hierbei wurde die Therapie mit ATG, hohen Dosen von Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil, und hohen Dosen Prednisolon als begünstigender Faktor für die Entwicklung einer BK-Nephropathie konstatiert (53). So empfehlen Bamoulid et al., dass die BK-Virus-Replikation besonders bei Immunsuppression durch Kombination von Mycophenolat Mofetil und Tacrolimus überwacht werden sollte (16). Andere Risikofaktoren außer einer

„Überimmunsuppression“ konnten bisher noch nicht klar identifiziert werden. Diskutiert werden jedoch unter anderem als spenderbezogene Risikofaktoren: post-mortem Nierenspenden, hohe Titer spezifischer BKV-Antikörper im Spenderorgan, weibliches Geschlecht und Spenderalter über 60 Jahre (53). Transplantatempfänger-bezogene Risiken könnten unter anderem AB0-Inkompatibilität, CMV-Infektion, männliches Geschlecht und DGF sein (53).

Eine Therapie für eine Infektion mit dem BK-Virus gibt es nicht. Die einzige Möglichkeit ist die Reduktion oder Umstellung der immunsuppressiven Therapie. So kann BK-Virämie proportional zur Stärke der Immunsuppression korreliert werden (53). Leitliniengerecht sollten in den ersten sechs Monaten nach Ntx monatlich BKV-PCR-Tests durchgeführt werden, danach dreimonatlich bis ein Jahr nach Ntx, sodass eine Reaktivierung erkannt wird und das immunsuppressive Regime angepasst werden kann (13, 54).

1.9. Fragestellung

Aus dem vorhergehend beschriebenen Stand der klinischen Forschung ergibt sich für die vorliegende Arbeit folgende Fragestellung:

Wie wirkt sich ein immunsuppressives Regime auf Basis von Belatacept auf die Replikation der Viren EBV, CMV und BKV aus?

2. Material und Methoden

Der vorliegenden Arbeit liegt eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie zugrunde, die den Zusammenhang zwischen einer Belatacept-basierten Immunsuppression und der Replikation von EBV, CMV und BKV untersucht. Das Studien-Protokoll wurde von der Ethikkommission der Charité Berlin geprüft und bewilligt.

2.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der Fallgruppe wurde aus allen Patienten erstellt die bis zum 30.09.2017 eine Therapie mit Belatacept in der Ambulanz der Klinik für Nephrologie am Campus Mitte der Charité Berlin erhielten oder bei denen die Behandlung mit Belatacept zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen war. Das waren zu diesem Zeitpunkt 92 Patienten. Es folgte das Erstellen einer Kontrollgruppe mit Patienten, die ebenfalls in der Ambulanz der Klinik für Nephrologie am Campus Mitte der Charité betreut wurden, jedoch ein anderes immunsuppressives Therapieregime erhielten. Die Matching-Kriterien waren Geschlecht, CMV-Serostatus und Alter zum Zeitpunkt der Ntx. Zum Beenden der Beobachtung vor dem Cut-Off führten folgende Ereignisse: Tod, Transplantatverlust sowie das Beenden der Gabe von Belatacept. Der CMV-Serostatus wurde in High-Risk (D+/R-) und Low-Risk Status (D-/R-, D-/R+, D+/R+) eingeteilt.

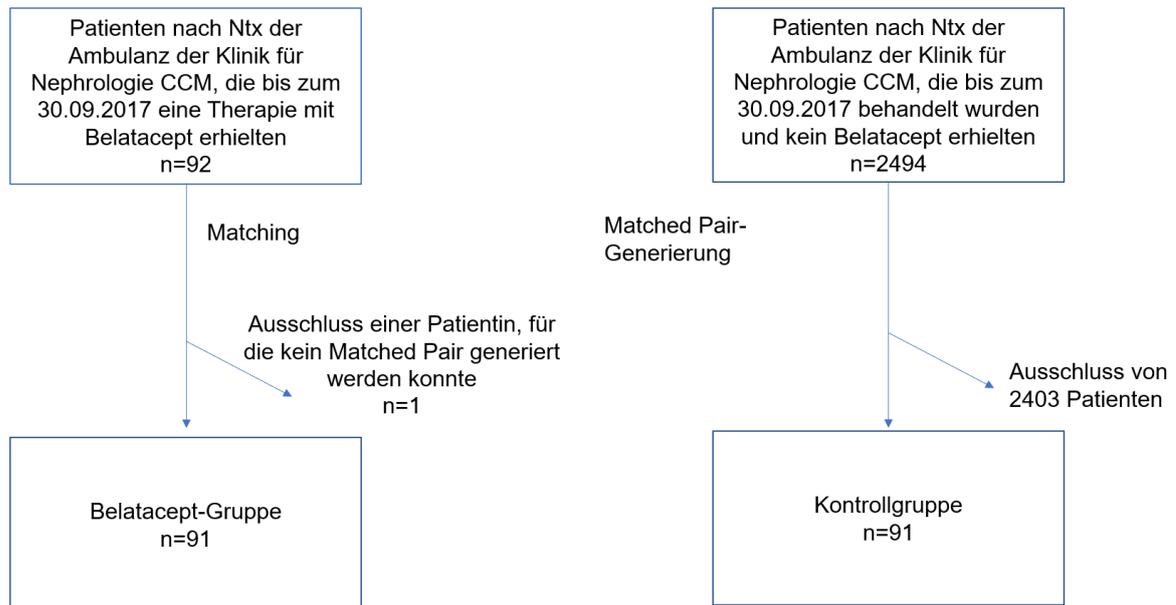


Abbildung 3: Einteilung der Gruppen und Matching (Ntx = Nierentransplantation, CCM = Campus Charité Mitte)

2.2. Therapieregime

Die Gabe des Medikaments Belatacept wird in eine Einleitungsphase und Erhaltungsphase unterteilt. Das Dosierschema für die Einleitungsphase ist in Tabelle 1 dargestellt. In der Erhaltungsphase wird Belatacept einmal monatlich ambulant i.v. und gewichtsadaptiert verabreicht (23).

Tabelle 1: Dosierschema Belatacept de novo (23) (KG = Körpergewicht)

Tag der Transplantation (Gabe vor der Transplantation)	10mg/kg/KG
Tag 5, Tag 14, Tag 28	10mg/kg/KG
Ende der Woche 8 und Woche 12 nach der Transplantation	10mg/kg/KG

Bei später Umstellung auf Belatacept wird das Medikament in einer Dosierung von 5 mg/kg/KG i.v. an Tag 1, 15, 29, 43 und 57 der Umstellung in der Einleitungsphase und danach in der Erhaltungsphase alle 28 Tage verabreicht (38).

2.3. Dokumentation/ Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte aus den elektronischen Patientenakten mithilfe der Programme Tbase und SAP. Der Beobachtungszeitraum wurde auf den Zeitpunkt der Umstellung auf Belatacept bis 68 Monate nach Umstellung festgelegt. Folgende Ereignisse führten außerdem zum Ende der Beobachtung: Tod, Transplantatverlust, sowie Ende der Therapie mit Belatacept. Um auch die späte Umstellung auf Belatacept abzubilden und beide Gruppen vergleichbar zu machen, wurde der Umstellungszeitpunkt in der Kontrollgruppe aus der Anzahl der Tage nach Ntx bis zur Umstellung auf Belatacept vom jeweiligen Matching-Partner aus der Fallgruppe übernommen. Zur Vereinfachung der Beschreibung wird nachfolgend der Tag der Umstellung auf Belatacept in beiden Gruppen beschrieben. In der Kontrollgruppe ist der errechnete Tag der Umstellung gemeint, an dem jedoch keine Änderung des immunsuppressiven Regimes erfolgte. Nach Ausschluss einer Patientin, für die unter Anwendung der Matching-Kriterien kein Match gefunden wurde, ergab sich eine Patientenkohorte von 91 Patienten in der Belataceptgruppe und 91 Patienten in der Kontrollgruppe.

Die virologischen Daten wurden für 24 Monate vor Umstellung auf Belatacept bis 68 Monate nach Umstellung vom Labor Berlin, Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, Berlin erhoben. Für die Erfassung der Virologiedaten wurden für die Viren CMV und BKV alle Messungen im Beobachtungszeitraum in die Analyse eingeschlossen. Für das Epstein-Barr-Virus wurde maximal eine Messung pro Monat notiert. Eine Virusinfektion mit EBV oder CMV wurde als Replikation im Blut, eine Viruserkrankung wurde als Replikation mit klinischer Symptomatik definiert (57). Für BKV wurde die Virusreplikation im Urin oder im Blut untersucht. Eine BK-Nephropathie wurde als Virämie mit Nierenfunktionsstörung und einer Nierenbiopsie definiert (58, 59).

Zur Quantifizierung der Viruslast von EBV wurden Vollblutproben entnommen, aus denen das Gen BNRf1p143 amplifiziert wurde. Die Methode war die Singleplex-PCR. Die untere Nachweisgrenze sind 500 cop/mL. Der lineare Messbereich sind 1.000 cop/mL bis 220.000.000 cop/mL. Für die laborchemische Diagnostik einer PTLD wurde der Quotient aus nachgewiesenen Kopien im Vollblut und Plasma gebildet.

Zur Quantifizierung der Viruslast von CMV wurden Plasmaproben untersucht, aus denen das Gen US-17 mittels Singleplex-PCR amplifiziert wurde. Die untere Nachweisgrenze

liegt bei 300 cop/mL. Der lineare Messbereich liegt bei 2.000 cop/mL bis 300.000.000 cop/mL.

Zur Bestimmung des Serostatus von CMV wurde für den Antikörpernachweis der Architect-CMV-IgM- und der Architect-CMV-IgG-Test der Firma Abbot Laboratories, Chicago, USA, eingesetzt. Der Messbereich liegt hierbei zwischen 0 U/mL bis 250 U/mL. Das Target Large-T-Antigen wurde mittels Singleplex-PCR aus Serumproben, sowie Urin zur Quantifizierung der Viruslast von BKV bestimmt. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 500 cop/mL. Der lineare Messbereich liegt zwischen 3000 und 3.000.000.000 cop/mL. Die Parameter Tod, Transplantatverlust und akute Rejektion wurden im Zeitraum von der Umstellung bis 68 Monate nach Umstellung analysiert.

Infektionen und Erstdiagnose von Malignomen wurden im Zeitraum bis 68 Monate nach Umstellung erfasst. Diese wurden nach Schweregraden eingeteilt. Nur Infektionen ab Stadium 2 wurden aufgezeichnet. Die Einteilung wurde in Tabelle 2 dargestellt. Infektionen mit EBV, CMV und BKV wurden in diesem Teil der Auswertung zu den Virusinfektionen gezählt.

Tabelle 2: Stadieneinteilung Infektion

Stadium 1	Keine medikamentöse Therapie indiziert
Stadium 2	Orale Therapie
Stadium 3	i.v.-Therapie
Stadium 4	Lebensbedrohlich
Stadium 5	Tod

Des Weiteren wurden Hospitalisierungen im Zeitraum nach Umstellung bis Monat 68 untersucht. Ausgenommen wurden elektive Eingriffe, sowie der stationäre Aufenthalt nach Ntx. Die Indikationen der Hospitalisierungen wurden klassifiziert. Die Stadien des akuten Nierenversagens wurden nach dem Acute Kidney Injury Network (AKIN) eingeteilt (60). Die Subgruppierung ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: AKIN-Stadien für akutes Nierenversagen (60) (KG = Körpergewicht, AKIN = Acute Kidney Injury Network)

AKIN Stadien	Kreatininanstieg	Urinausscheidung
I	1,5 bis zweifacher Anstieg oder Anstieg um 0,3 mg/dL	<0,5 mL/kg/KG für 6h
II	2- bis 3-facher Anstieg	<0,5 mL/kg/KG für 12 h
III	>3-facher Anstieg oder Serum-Kreatinin>4 mg/dL mit akutem Anstieg >0,5 mg/dL	>0,3 mL/kg/KG für 24h Oder Anurie für 12h

Tabelle 4: Klassifikation Hospitalisierungsgründe (GIT = Gastrointestinaltrakt, AKIN = Acute Kidney Injury Network, PTLD = Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung)

Akute oder chronische Transplantatrejektion
Niereninsuffizienz (Stadium AKIN I- AKIN III)
Infektionen (viral, bakteriell, fungal)
GIT
Anämie
Kardiovaskuläre Ereignisse
Apoplex
Muskuloskelettal
Nicht-Melanom-Hautkrebs
Solider Tumor
Andere Malignome
PTLD
Andere

Als Nierenfunktionsparameter wurden Kreatinin und Proteinurie sechsmonatlich bis 68 Monate nach Umstellung erhoben. Die GFR wurde alters- und geschlechtsadaptiert mithilfe der MDRD-Formel berechnet (61).

2.4. Berechnete Variablen und statistische Analysemethoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 25. Für die Beschreibung der beiden Gruppen wurden Variablen mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben, als Methoden der deskriptiven Statistik. Nicht normalverteilte metrische oder nominale Daten wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests, sowie des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson statistisch ausgewertet. Normal verteilte metrische Daten wurden mit dem T-Test für unabhängige Stichproben analysiert (62). P-Werte mit $p < 0,05$ wurden als signifikant gewertet. Die Hospitalisierungen und Infektionen wurden mithilfe der Inzidenzrate analysiert. Als Gesamt-FU-Zeit wurde in der Belataceptgruppe 2759 Monate und in der Kontrollgruppe 7090 errechnet und in die Berechnung der IRR miteinbezogen. Die IRR wurde aus $IR_{\text{Belataceptgruppe}}/IR_{\text{Kontrollgruppe}}$ errechnet.

Tod und Transplantatverlust wurden mit einer Überlebenszeitanalyse statistisch ausgewertet. Bei unterschiedlich langem Follow Up wurde die Kaplan-Meier-Methode gewählt. Für das Ereignis „Überleben“ wurden folgender Beginn- und Endpunkt definiert: als Beginn wurde die Konversion zu Belatacept definiert, als Endpunkt der Tod des Patienten oder das Ende des Beobachtungszeitraumes. Zensiert wurden die Daten, wenn bis zum Ende des Beobachtungszeitraums das Ereignis Tod nicht eingetreten war.

Für die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde der Standardfehler sowie das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Auch das Ereignis „Transplantatversagen“ wurde mithilfe einer Überlebenszeitberechnung analysiert. Als Beginn wurde die Konversion zu Belatacept, als Endpunkt das Transplantatversagen festgelegt. Bei Nicht-Eintreten des Ereignisses wurde das Ende des Beobachtungszeitraumes als Endpunkt definiert und die Daten wurden zensiert. Die Wahrscheinlichkeit keinen Transplantatverlust zu erleiden wurde mit Standardfehler und 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Die virologischen Daten wurden deskriptiv für Fall- und Kontrollgruppe im Zeitraum vor der Konversion zu Belatacept, sowie nach der Umstellung auf Belatacept mithilfe von folgenden Parametern für EBV, CMV und BKV ausgewertet:

- Anzahl der Patienten mit Virusreplikationen
- Summe Gesamtreplikation
- Mittelwert der Gesamtreplikation
- Mittlere Anzahl PCR-Tests pro Patient
- Summe Gesamtreplikation/PCR-Test

Folgende Parameter wurden virusspezifisch ergänzt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Virusspezifische Auswertungsparameter (EBV = Epstein-Barr-Virus, CMV = Cytomegalievirus, BKV = Humanes Polyomavirus, PTLD = Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung)

EBV	CMV	BKV
Anzahl der Patienten mit PTLD	Anzahl der Patienten mit High-Risk und Low-Risk Serostatus	Anzahl der Patienten mit BK-Nephropathie
	Anzahl der Patienten mit CMV-Prophylaxe im 1. Jahr nach Ntx und späte Prophylaxe im Beobachtungszeitraum	
	Anzahl behandelter CMV-Infektionen Anzahl der Patienten mit CMV-Erkrankungen	
	Fallbeschreibung von 2 Patienten mit High-Risk Serostatus in Fall- und Kontrollgruppe mit CMV-Primärinfektion nach Umstellung	
	CMV-High-Risk-Subgruppe <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Patienten mit CMV-Primärinfekt - Anzahl der Patienten, bei denen nach CMV-Primärinfekt Belatacept abgesetzt wurde - Vergleich Mittelwert CMV-Copyzahl in Subgruppe und Gesamtgruppe 	

Weiterhin wurde das Ereignis „Erste Virusreplikation nach Umstellung“ für EBV, CMV im Blut und für BKV im Urin mithilfe einer Überlebenszeitanalyse dargestellt (63). Hierbei wurde als Beginn der Zeitpunkt der Umstellung definiert, als Endpunkt der Zeitpunkt der ersten Replikation. Zensiert wurden die Daten, wenn bis 68 Monate nach Umstellung das Ereignis nicht eingetreten war. Weitere Endpunkte waren der Transplantatverlust, sowie Tod und Ende der Therapie mit Belatacept. Die Wahrscheinlichkeit keine Virusinfektion zu erleiden wurde mithilfe von Standardfehler und 95%-Konfidenzintervall angegeben. Bei einem Freiheitsgrad von 1 in den Kaplan-Meier-Kurven wurde trotz signifikantem Unterschied die Möglichkeit für mehrere Einflussgrößen auf die Eventeintrittswahrscheinlichkeit als gering eingeschätzt, sodass auf eine Regressionanalyse nach Cox verzichtet wurde. Von weiteren statistischen Tests der virologischen Daten über die Deskription hinaus wurde abgesehen, da sich die Anzahl der PCR-Tests in beiden Gruppen aufgrund des retrospektiven Studiendesigns stark unterscheidet und bei ungleicher Datenlage keine ausreichende Vergleichbarkeit und damit Voraussetzung für die korrekte Anwendung der statistischen Tests vorliegt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Fall und Kontrollgruppe setzen sich aus jeweils 91 Patienten zusammen. Ihre Charakteristika sind in Tabelle 6 vergleichend dargestellt.

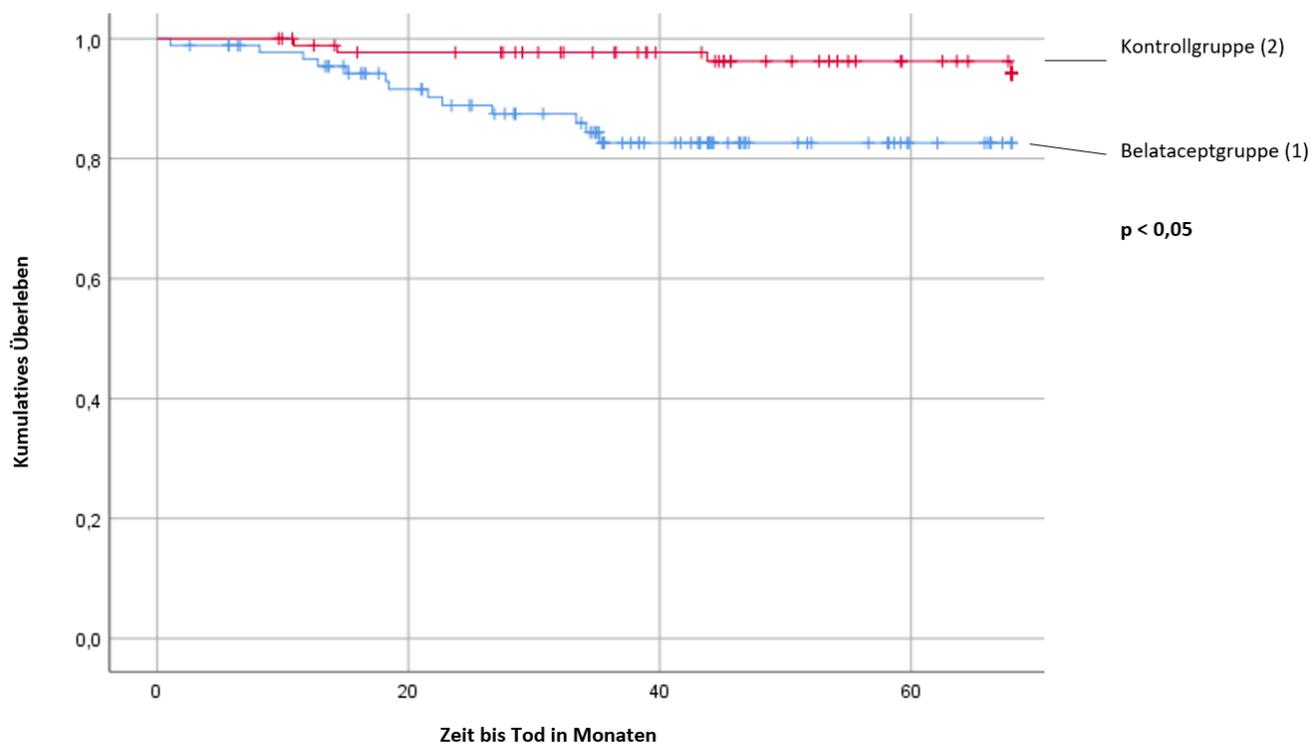
Tabelle 6: Patientencharakteristika (SD = Standardabweichung, DSA = Donor-spezifische Antikörper, ABOi = ABO-inkompatibel, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, FU = Follow-Up)

Patientencharakteristika	Belataceptgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl der Patienten	91	91	
Mittleres Alter zum Cut-Off/Tod/Transplantatverlust in Jahren (SD)	58,55 (13,76)	61,38 (13,4)	0,161
Mittleres Alter zur Umstellung in Jahren (SD)	55,08 (13,77)	55,9 (14,64)	0,933
männlich (%)	60	60	
weiblich (%)	31	31	
Mittlere Anzahl an Transplantationen (SD)	1,11 (0,41)	1,17 (0,51)	0,327
DSA positiv (n=Patient, %)	27 (29,7)	19 (20,9)	0,172
Diabetes (n=Patient, %)	13 (14,3)	15 (16,5)	0,569
Mittleres Spenderalter (SD)	56,09 (12,93)	49,74 (18,92)	<0,05
Lebendnierenspende (n=Patient, %)	33 (36,3)	10 (11)	<0,05
ABOi (n=Patient, %)	4 (4,4)	1 (1,1)	0,186
Tod (n=Patient, %)	13 (14,3)	4 (4,4)	<0,05
Transplantatverlust (n=Patient, %)	18 (19,8)	11 (12,1)	0,156
Akute Rejektion nach Umstellung (n= Patient, %)	9 (9,9)	8 (8,8)	0,799
Mittlere GFR zur Umstellung in mL/min (SD)	31,83 (19,62)	44,17 (16,61)	<0,05
Mittlere FU Zeit in Monaten (SD)	30,32 (23,28)	77,91 (63,79)	<0,05
Malignom (n= Patient)	6 (6,6)	18 (19,8)	<0,05

Fall- und Kontrollgruppe unterscheiden sich in Spenderkriterien, also dem mittleren Spenderalter ($p=0,05$) und der Anzahl der Lebendspenden ($p<0,05$). Auch die GFR zum Zeitpunkt der Umstellung unterscheidet sich von 31,83 mL/min in der Belatacept-Gruppe zu 44,17 mL/min ($p<0,05$) in der Kontrollgruppe. Die mittlere Beobachtungszeit der Patienten beider Gruppe unterscheidet sich stark von 30,32 Monaten in der Belatacept-Gruppe gegenüber 77,91 Monaten in der Kontrollgruppe. ($p<0,05$).

3.2. Patientenüberleben

Das Überleben der Patienten wurde zusätzlich zur deskriptiven statistischen Analyse in einer Überlebenszeitanalyse dargestellt. (Abb. 4)



Anzahl der Patienten, die im 1. und 2. Jahr verstarben (n = Summe)

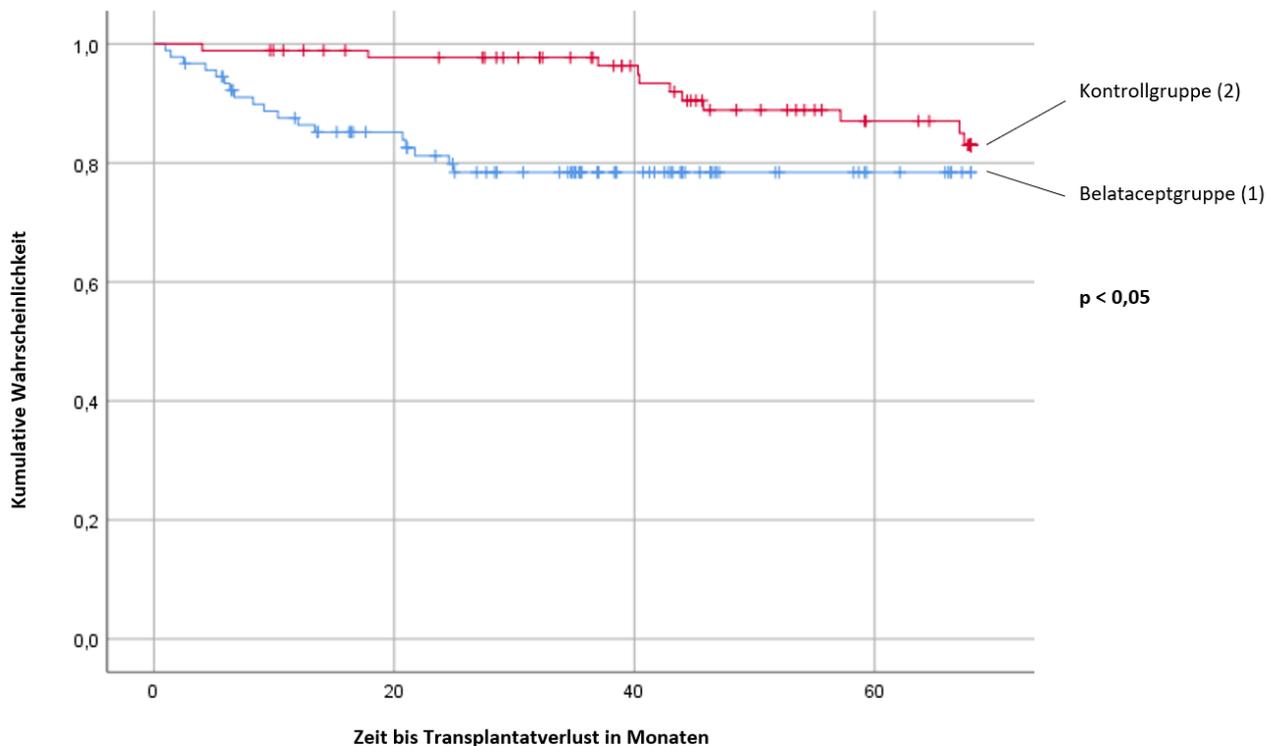
	0-12 Monate nach Umstellung	12-24 Monate nach Umstellung
Belataceptgruppe (1)	3	9
Kontrollgruppe (2)	1	2

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve Überleben (1 = Belataceptgruppe, 2 = Kontrollgruppe), zensierte Daten in der Belataceptgruppe 85,7%, zensierte Daten in der Kontrollgruppe 95,6%

Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug in der Belataceptgruppe 96,6% (SE=0,019, KI=0,966±0,3724). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in der Kontrollgruppe war 98,9% (SE=0,11, KI=0,989±0,2156). Die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten der Belataceptgruppe wird auf 88,9% (SE=0,35, KI=0,889±0,336) konstatiert, die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten der Kontrollgruppe auf 97,7% (SE=0,16, KI=0,977±0,3136). Mittels Log-Rank-Test wurde ein signifikanter Unterschied im Zeitraum von der Umstellung bis Eintreten des Ereignisses Tod zwischen beiden Gruppen nachgewiesen ($p < 0,05$).

3.3. Transplantatverlust

Auch das Ereignis Transplantatversagen wurde mithilfe einer Überlebenszeitanalyse untersucht und in Abbildung 5 vergleichend zwischen beiden Gruppen dargestellt.



Anzahl der Patienten, die im 1. und 2. Jahr einen Transplantatverlust erlitten (n = Summe)

	0-12 Monate nach Umstellung	12-24 Monate nach Umstellung
Belataceptgruppe (1)	12	16
Kontrollgruppe (2)	1	2

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve Transplantatverlust (1 = Belataceptgruppe, 2 = Kontrollgruppe, zensierte Daten in der Belataceptgruppe 80,2%, zensierte Daten in der Kontrollgruppe 87,8%)

Die Wahrscheinlichkeit, keinen Transplantatverlust zu erleiden, betrug nach einem Jahr 86,4% (SE=0,37, KI=0,37±1,6934) und nach zwei Jahren 81,2% (SE=0,43, KI=0,812±0,86) in der Belataceptgruppe. In der Kontrollgruppe betrug diese Wahrscheinlichkeit nach einem Jahr 98,9% (SE=0,11, KI=0,989±0,2156), nach zwei Jahren 97,7% (SE=0,16, KI= 0,977±0,3136). Das Ereignis Transplantatverlust betrachtend wurde mittels Log-Rang Test ein Unterschied der Zeit bis zum Eintreten des Transplantatverlusts zwischen beiden Gruppen nachgewiesen ($p < 0,05$).

3.4. Belataceptgabe

Die mittlere Behandlungsdauer mit Belatacept betrug 30 Monate (SD=23,27). Die Therapiedauer der Belatacept-Patienten wird in nachfolgender Abbildung dargestellt. 20 Patienten erhielten Belatacept für weniger als 12 Monate.

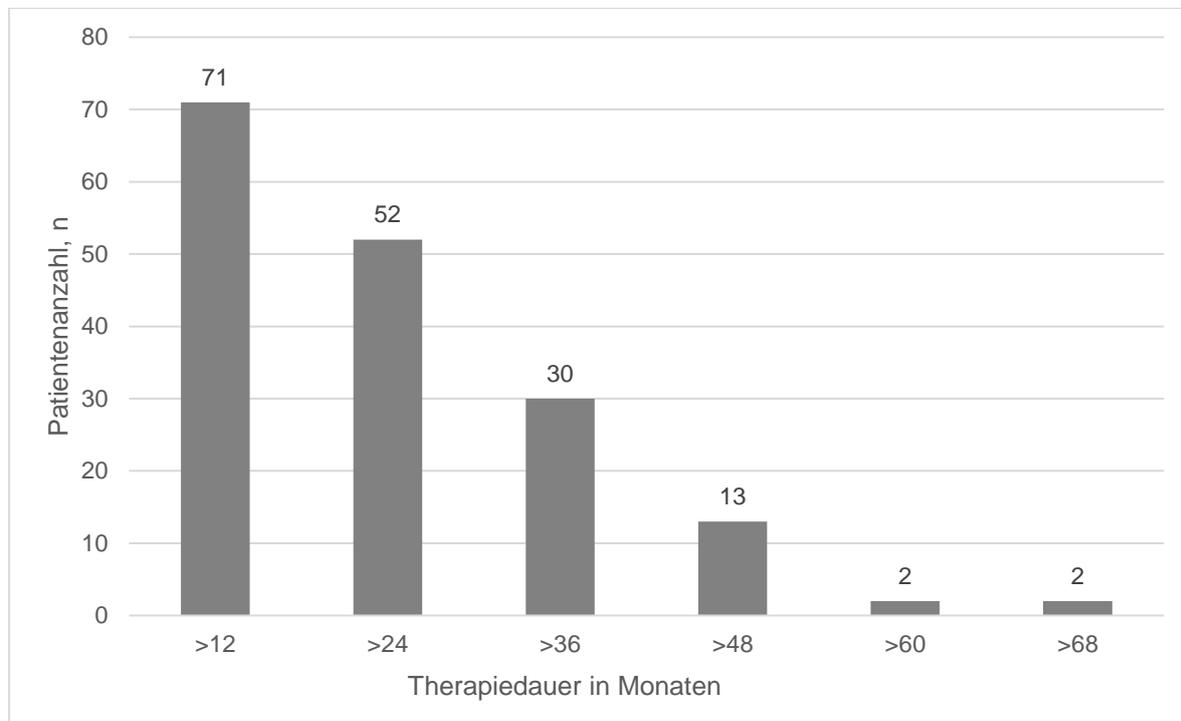


Abbildung 6: Therapiedauer Belatacept: Anzahl der Patienten von 91 Patienten in der Belataceptgruppe, die länger als 12 Monate Belatacept erhielten, länger als 24 Monate von 91, länger als 36 Monate von 91, länger als 48 Monate von 91, länger als 60 Monate und länger als 68 Monate von 91

Die Zulassungsstudien für Belatacept beschränken sich auf die de novo immunsuppressive Therapie nach Ntx (26-30). In der Fallgruppe der vorliegenden Studie erhielten nur fünf Patienten von 91 Belatacept als First-Line Immunsuppression nach Ntx. Die anderen 86 Patienten wurden später auf Belatacept umgestellt. Die mittlere Zeit von Ntx bis zur Umstellung auf Belatacept betrug 157 Monate (SD = 147,15).

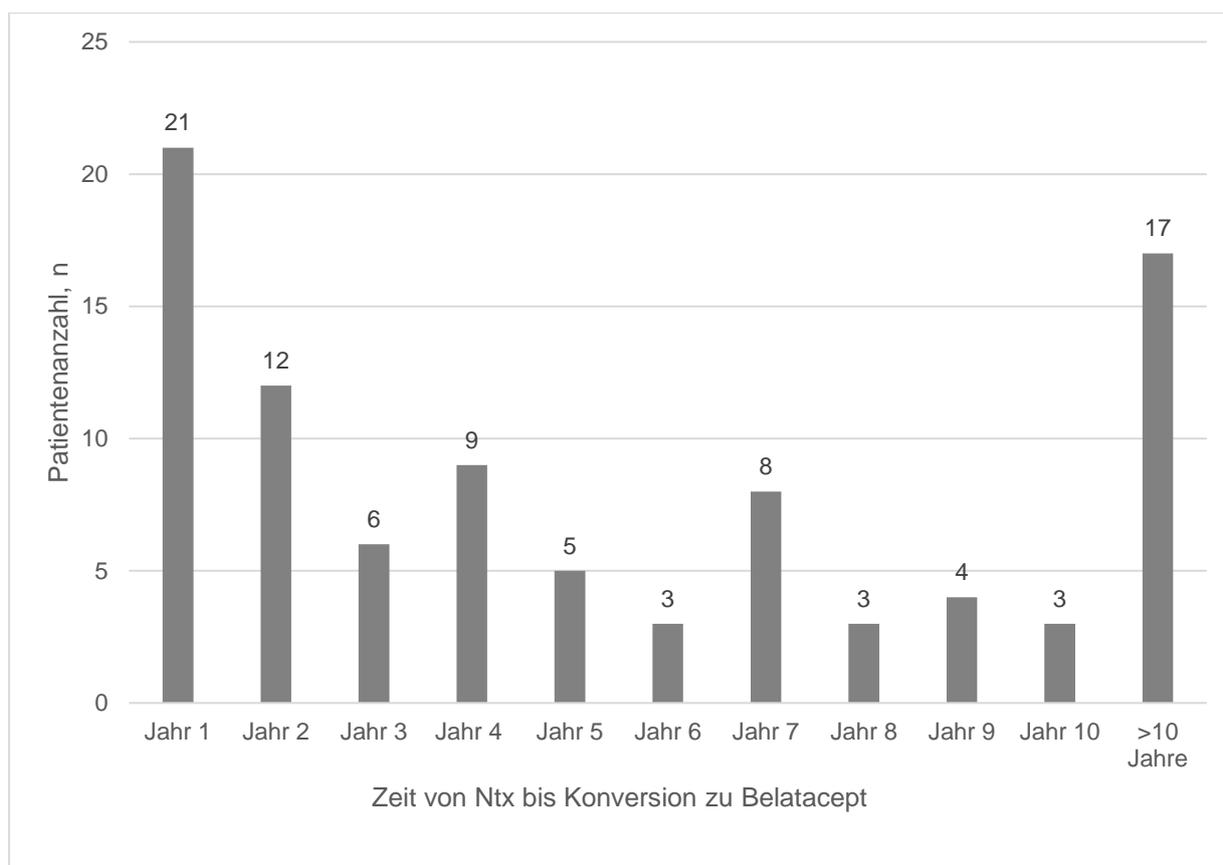


Abbildung 7: Umstellungszeitpunkt auf Belatacept (Ntx = Nierentransplantation) bezogen auf den Zeitpunkt der Transplantation

3.5. Immunsuppression zum Zeitpunkt der Umstellung auf Belatacept

Zum Zeitpunkt der Umstellung auf Belatacept wurden in der Belatacept-Gruppe 79,31% der Patienten (n=69) mit CNI behandelt und in der Kontrollgruppe 93,9%. (n=73). In der Belatacept-Gruppe waren davon 23 Patienten (33,33%) mit Cyclosporin eingestellt und 46 (66,66%) mit Tacrolimus. In der Belatacept-Gruppe waren 60,92% der Patienten zusätzlich zu Tacrolimus oder Cyclosporin mit einem Steroid-Regime eingestellt. In der Kontrollgruppe waren es 41,34%. 16,1% der Patienten der Belatacept-Gruppe nahmen vor Umstellung mTor-Inhibitoren, wie Sirolimus und Everolimus. In der Kontrollgruppe belief sich diese Zahl auf nur 2,3%. Mycophenolate wurden von 95,4% der späteren Belatacept-Patienten, sowie von 71,26% der Patienten der Kontrollgruppe eingenommen. In der Belataceptgruppe wurde häufiger Myfortic eingenommen (von 60,24% der Patienten). In der Kontrollgruppe waren die Patienten mit Myfortic oder CellCept zu ähnlichen Anteilen eingestellt (53,22% und 46,77%). In der Belataceptgruppe lag eine Dosisspannweite der Tagesdosis von 500 mg/d bis 4000 mg/d vor, wobei mit

42,17% der größte Anteil der Patienten eine Tagesdosis von 2000 mg einnahm. Auch der größte Anteil der Patienten der Kontrollgruppe mit 45,16% nahm eine Tagesdosis von 2000mg. Jedoch betrug in dieser Gruppe eine Dosisspannweite von 500mg/d bis 2000mg/d. Graphisch wurde die Immunsuppression zur Umstellung in Abbildung 8 veranschaulicht.

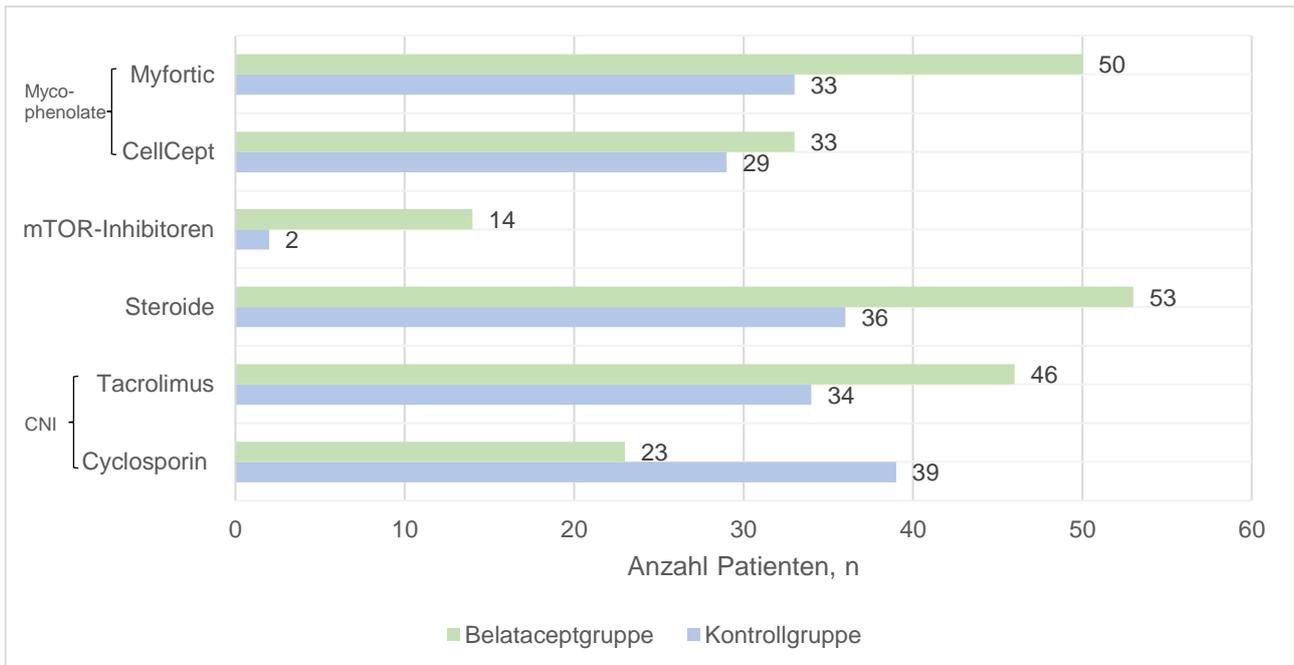


Abbildung 8: Immunsuppression zur Umstellung in Belatacept- und Kontrollgruppe (CNI = Calcineurin-Inhibitoren)

Die Gründe für den Beginn der Behandlung mit Belatacept sind in Abbildung 9 gezeigt. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die gesamte Belataceptgruppe, also 91 Patienten

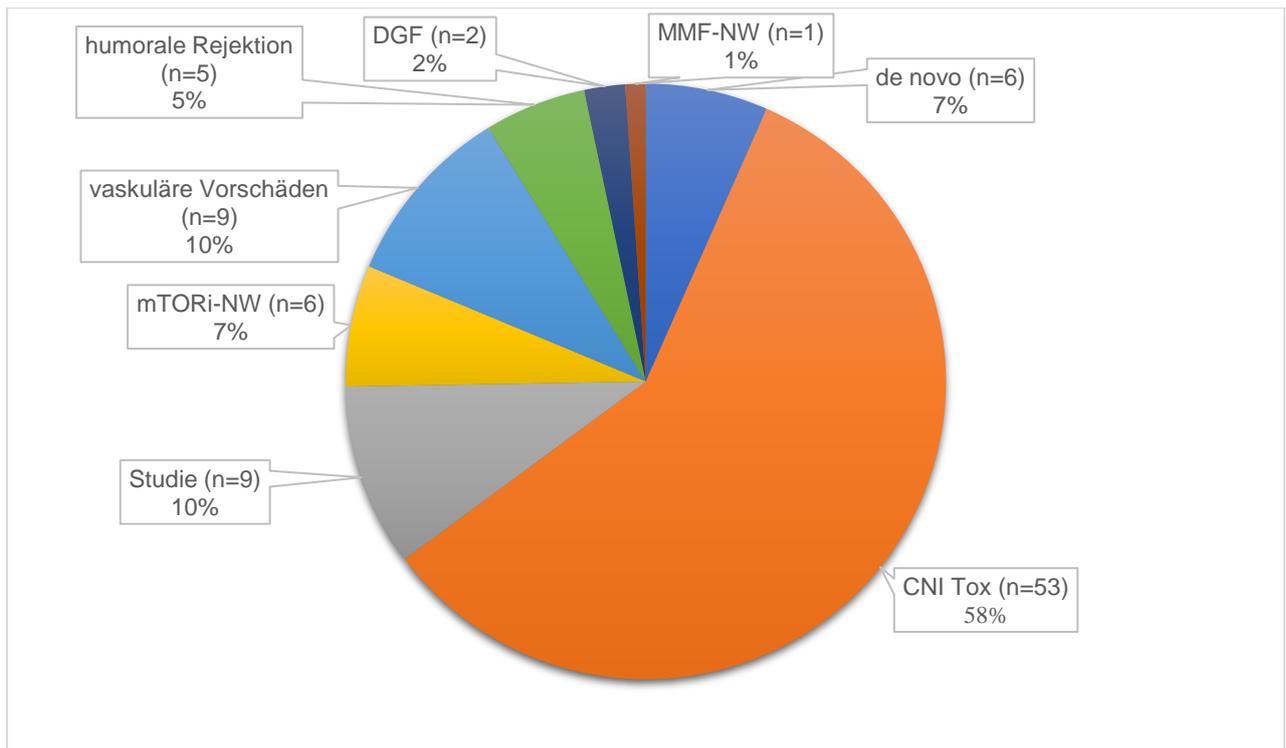


Abbildung 9: Gründe für die Umstellung auf Belatacept von 91 Patienten der Belataceptgruppe (DGF = Verzögerte Transplantatfunktion, MMF = Mycophenolate, NW = Nebenwirkung, mTORi = mammalian-target-of-rapamycin inhibitors, CNI=Calcineurin-Inhibitoren, Tox=Toxizität)

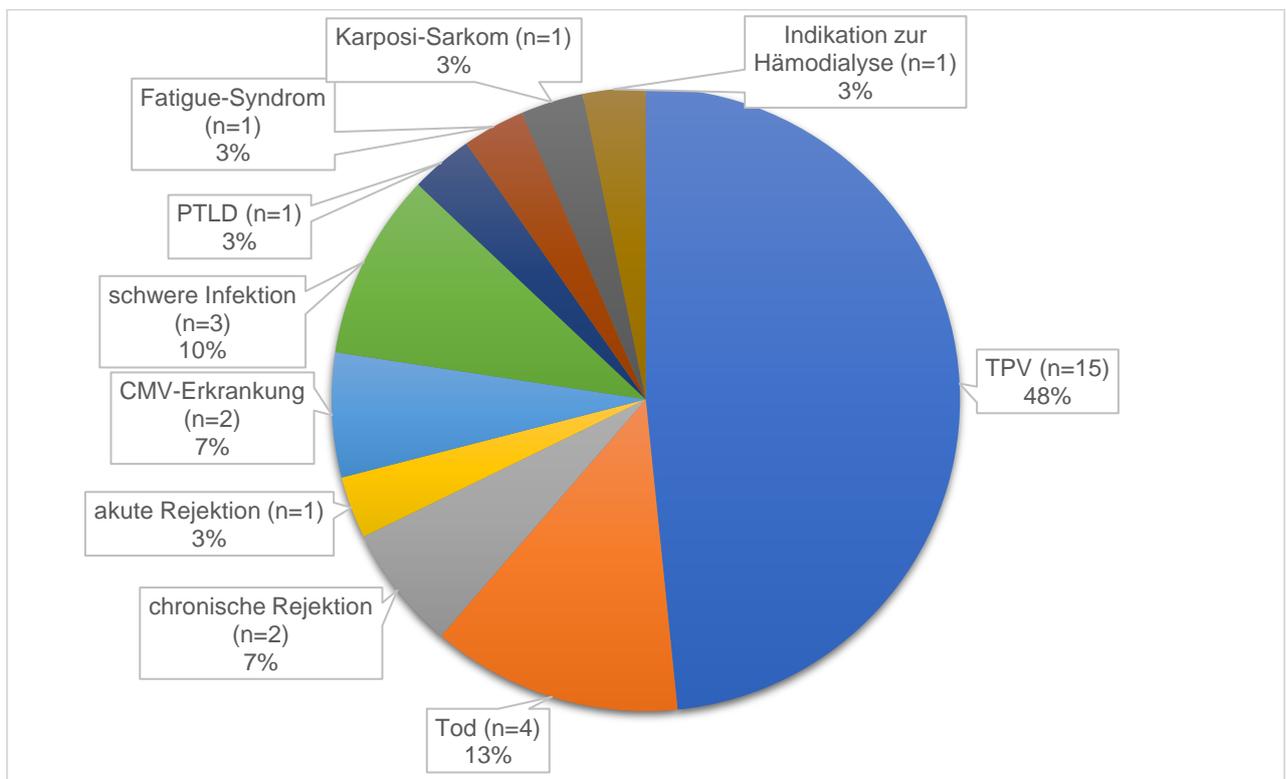


Abbildung 10: Gründe für Absetzen von Belatacept von 31 Patienten, bei denen Belatacept abgesetzt werden musste (TPV = Transplantatversagen, CMV = Cytomegalievirus, PTLD = Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung)

Die Gründe für das Absetzen von Belatacept sind in Abbildung 10 gezeigt. Die Prozentangaben beziehen sich auf die 31 Patienten, bei denen die Therapie mit Belatacept beendet werden musste.

3.6. Nierenfunktionsparameter

Als Nierenfunktionsparameter wurde die errechnete GFR, sowie die Proteinurie erhoben. Die errechnete GFR wurde als Mittelwert in Fall und Kontrollgruppe verglichen. Die mittlere GFR zur Umstellung unterschied sich in beiden Gruppen mit 31,83 mL/min (SD=19,62) in der Fallgruppe und 44,17 mL/min (SD=16,61) in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Auch 12 Monate nach Umstellung unterschied sich die mittlere GFR in beiden Gruppen ($p < 0,05$). In der Belataceptgruppe stieg sie auf 35,2 mL/min (SD=19,28), in der Kontrollgruppe auf 45,34 mL/min (17,49). Im fünften Jahr nach Konversion lag die mittlere GFR in der Belataceptgruppe bei 45,48 mL/min (SD=22,08). Vergleichend dazu lag sie in der Kontrollgruppe bei 41,89 mL/min (SD=26,28), ($p = n.s.$). Aufgrund von fehlenden Messwerten konnten in den Monaten 60 und 68 keine Vergleiche zwischen beiden Gruppen durchgeführt werden.

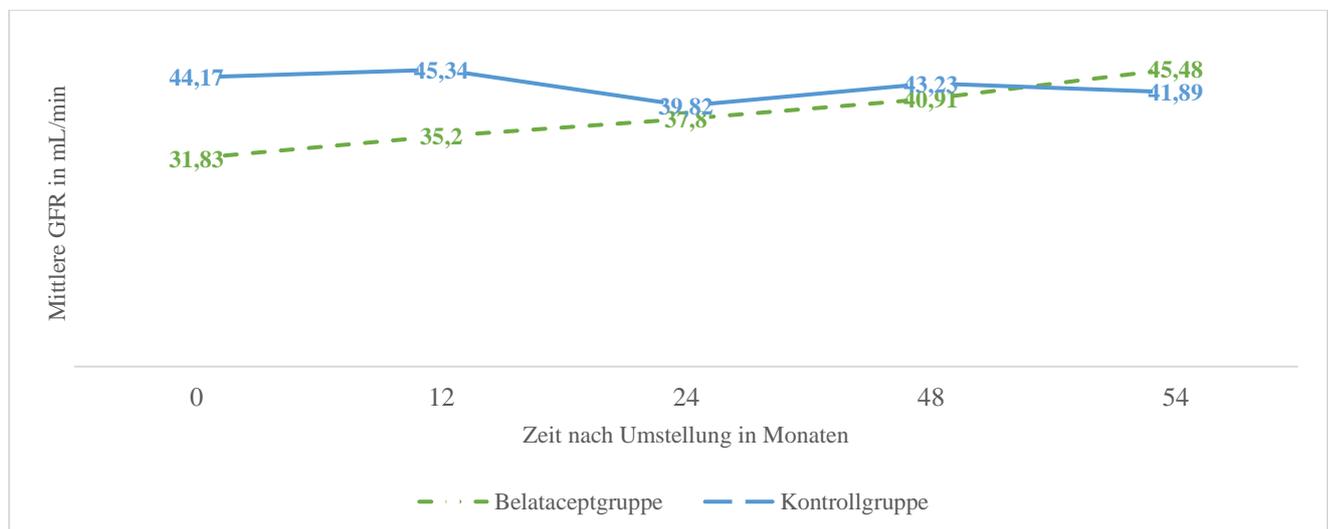


Abbildung 11: Mittlere GFR von Belatacept und Kontrollgruppe, (GFR = Glomeruläre Filtrationsrate)

Auch die Proteinurie wurde als Nierenfunktionsparameter erhoben. Bereits zum Zeitpunkt der Umstellung unterschieden sich beide Gruppen in mittlerer Proteinurie mit 1271,37 mg (SD=7426,57) in der Belataceptgruppe und 163,98 mg (SD=153,26) in der

Kontrollgruppe. Auch unter Einbeziehung dieses Parameters, war eine deutliche Verbesserung während der Behandlung mit Belatacept zu beobachten. In Monat 54 nach Umstellung betrug die mittlere Proteinurie in der Belataceptgruppe 440 mg (SD=730,73) und 323,17 mg (SD=597,406) in der Kontrollgruppe. Berechnungen konnten aufgrund von fehlenden Messwerten nur bis Monat 54 nach Umstellung durchgeführt werden. Die Darstellung des Verlaufes von eGFR und Proteinurie ist in den Abbildungen 11 und 12 zu finden.

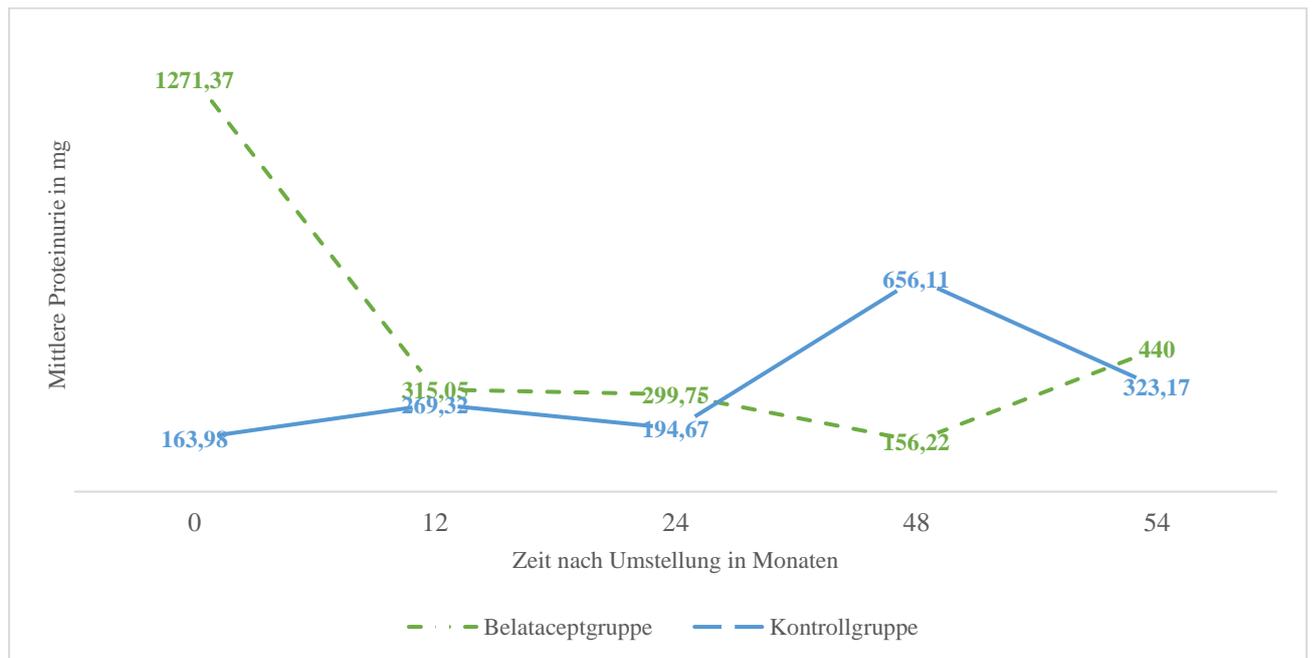


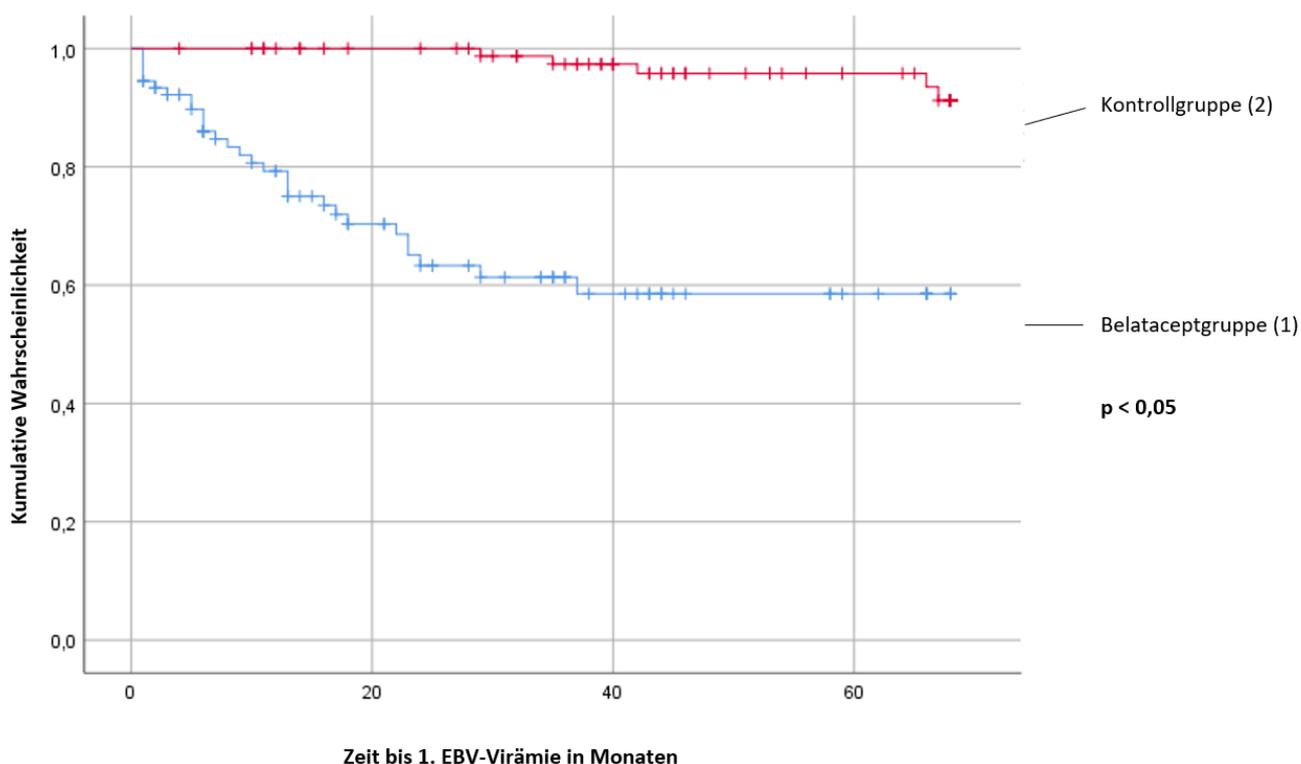
Abbildung 12: Mittlere Proteinurie in Belatacept- und Kontrollgruppe

3.7. EBV-Replikationen unter Belatacept

Vor der Umstellung auf Belatacept hatten bereits sieben Patienten in der Belataceptgruppe, sowie ein Patient in der Kontrollgruppe nachweisbare Replikationen. Nach der Umstellung konnte bei 29 Patienten in der Belataceptgruppe und fünf Patienten in der Kontrollgruppe nach Umstellung eine EBV-Replikation im Blut nachgewiesen werden ($p < 0,05$). Von diesen Patienten, die nach der Umstellung replizierten, waren drei Patienten in der Belataceptgruppe und keiner der Patienten in der Kontrollgruppe bereits vor der Umstellung EBV-positiv getestet worden. In der Belataceptgruppe wurde bei einem Patienten eine PTLD diagnostiziert. In der Kontrollgruppe waren es zwei Patienten. Eine Übersicht der EBV-Infektionen in beiden Gruppen ist in Tabelle 7 dargestellt. Die Zeit von der Umstellung bis zur ersten nachgewiesenen Replikation im Blut wurde mithilfe einer Überlebenszeitanalyse in Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 7: EBV-Replikationen im Plasma vergleichend zwischen Belatacept- und Kontrollgruppe (EBV = Epstein-Barr-Virus)

	Belataceptgruppe	Kontrollgruppe
Gesamtpatientenanzahl	n = 91	n = 91
EBV-Replikationen, Summe in cop/mL		
EBV-Replikationen (Summe) unter Belatacept	277.671	46.770
EBV-Replikationen (Summe) vor Umstellung auf Belatacept	11.403	3150
EBV-Replikationen, Mittelwert in cop/mL		
EBV-Replikationen (Mittelwert) unter Belatacept	127,14	228,15
EBV-Replikationen (Mittelwert) vor Umstellung auf Belatacept	60	93
durchschnittliche Anzahl von PCR-Tests pro Patient		
unter Belatacept	23	2
vor Belatacept	2	0,36
EBV-Replikationen/EBV-PCR-Test (pro Gruppe)		
EBV-Replikationen / EBV-PCR-Test (pro Gruppe) unter Belatacept	134,01	228,15
EBV-Replikationen/EBV-PCR-Test (pro Gruppe) vor Belatacept	60,33	95,45



Anzahl der Patienten, die im 1. und 2. Jahr eine nachweisbare EBV-Virämie hatten (n = Summe)

	0-12 Monate nach Umstellung	12-24 Monate nach Umstellung
Belataceptgruppe (1)	11	19
Kontrollgruppe (2)	0	0

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve 1. EBV-Virämie vom Zeitpunkt der Umstellung bis 68 Monate nach Umstellung (1 = Belataceptgruppe, 2 = Kontrollgruppe), zensierte Daten in der Belataceptgruppe 68,1%, zensierte Daten in der Kontrollgruppe 94,5% (EBV = Epstein-Barr-Virus)

Nach 12 Monaten betrug die Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis Virusreplikation nicht eintrat in der Belataceptgruppe 79,3% (SE=0,45, KI=0,45±0,882), in der Kontrollgruppe sind es 100%. 24 Monate nach Umstellung lag die Wahrscheinlichkeit keine EBV-Infektion zu erleiden bei 63,3% (SE=0,58, KI=0,633±1,2406) in der Belataceptgruppe, in der Kontrollgruppe waren es weiterhin 100%. In der Kontrollgruppe wurde 29 Monate nach Umstellung bei dem ersten Patienten eine EBV-Virämie nachgewiesen. Beide Gruppen unterschieden sich in der Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis 1.-EBV-Virämie eintritt ($p < 0,05$).

3.8. CMV-Replikationen unter Belatacept

Der CMV-Serostatus war als wichtiger Risikofaktor zur Entwicklung einer CMV-Infektion ein Matching Kriterium (51). So ist die Anzahl der High-Risk-Patienten (D+/R-) zwischen beiden Gruppen gleich (n=21).

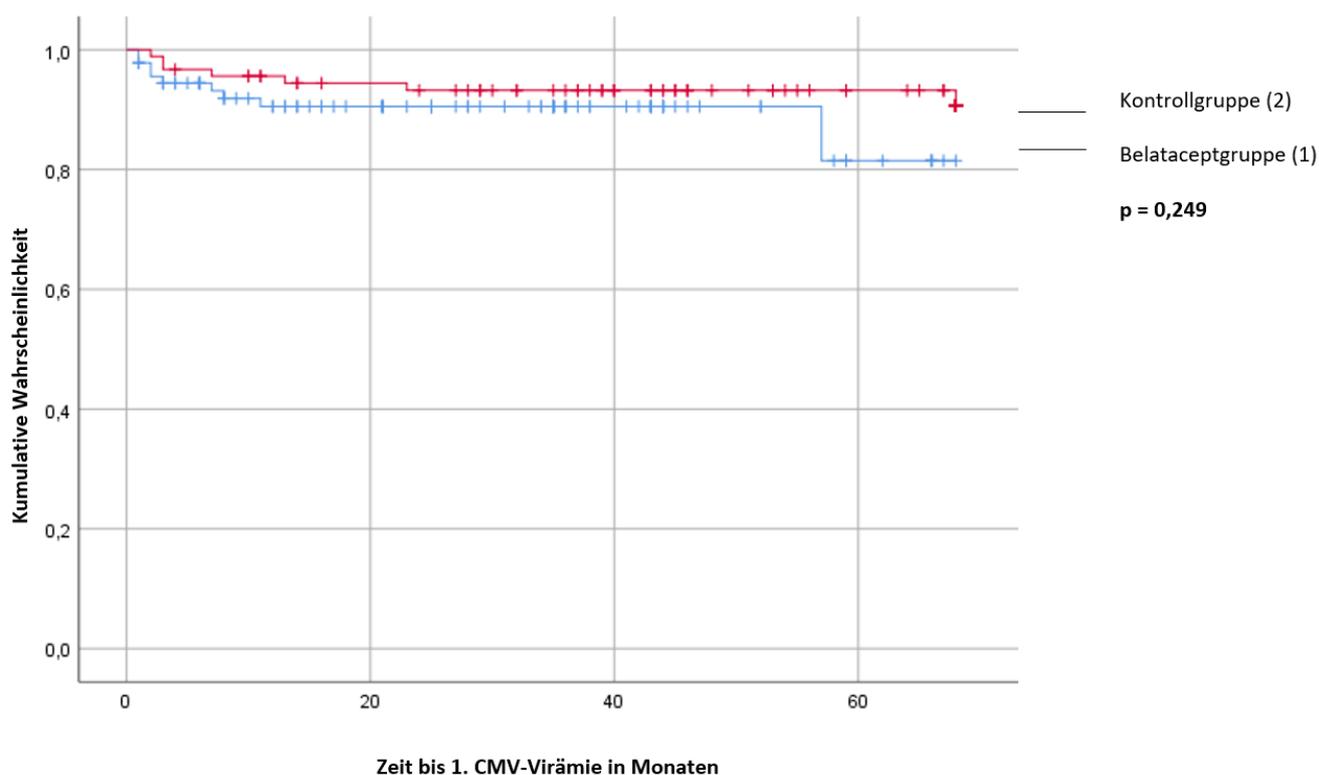
Vor der Umstellung auf Belatacept wurden in der Belataceptgruppe sechs Patienten positiv getestet und in der Kontrollgruppe fünf ($p=0,756$). Davon hatten in der Belataceptgruppe drei Patienten einen High-Risk-Serostatus, in der Kontrollgruppe waren es ebenfalls drei Patienten. In der Belataceptgruppe waren bei neun Patienten Replikationen nachweisbar unter der Behandlung mit Belatacept. In der Kontrollgruppe war es bei sieben Patienten der Fall ($p=0,601$). Von diesen Patienten mit nachweisbaren Replikationen waren in der Belataceptgruppe fünf Patienten mit CMV High-Risk-Serostatus (5/9; 55,6%) und in der Kontrollgruppe zwei Patienten mit diesem Status (2/7; 28,6%). Eine CMV-Prophylaxe erhielten von diesen neun Patienten sieben eine CMV-Prophylaxe in der Belataceptgruppe. In der Kontrollgruppe waren es sechs von diesen sieben Patienten, die eine Prophylaxe mit Valganciclovir erhielten. Die Anzahl der Patienten, die unter der Behandlung mit Belatacept eine Primärinfektion aufwiesen, war fünf. Davon waren drei Patienten der Gruppe mit High-Risk-Serostatus zuzuordnen.

Insgesamt bekamen in der Belataceptgruppe 32 Patienten im Beobachtungszeitraum dieser Studie eine CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir. Dabei handelte es sich bei 26 von diesen 32 Patienten um die Routine-Prophylaxe im ersten Jahr nach Ntx. Bei sechs Patienten handelte es sich um eine späte Prophylaxe. In der Kontrollgruppe erhielten 34 Patienten eine Prophylaxe mit Valganciclovir. Davon erhielten 31 Patienten Valganciclovir als Routine-Prophylaxe im ersten Jahr nach Ntx und drei Patienten als späte Prophylaxe. Eine Übersicht über die CMV-Replikationen wurde in Tabelle 8 erstellt. Bei sieben Patienten der Belataceptgruppe wurde im Beobachtungszeitraum eine CMV-Erkrankung diagnostiziert, die mit Valganciclovir behandelt wurde. In der Kontrollgruppe wurde bei keinem der Patienten eine CMV-Erkrankung diagnostiziert.

Tabelle 8: CMV-Replikationen im Plasma vergleichend zwischen Belatacept- und Kontrollgruppe (CMV = Cytomegalievirus)

	Belataceptgruppe	Kontrollgruppe
Gesamtpatientenanzahl	n = 91	n = 91
CMV-Replikationen, Summe in cop/mL		
CMV-Replikationen (Summe) unter Belatacept	6.206.010	713.120
CMV-Replikationen (Summe) vor Umstellung auf Belatacept	303.832	74.830
CMV-Replikationen, Mittelwert in cop/mL		
CMV-Replikationen (Mittelwert) unter Belatacept	9.152	1.554
CMV-Replikationen (Mittelwert) vor Umstellung auf Belatacept	800	358
durchschnittliche Anzahl von PCR-Tests pro Patient		
unter Belatacept	7	5
vor Belatacept	4,5	2
CMV-Replikationen/CMV-PCR-Test (pro Gruppe)		
CMV-Replikationen / CMV-PCR-Test (pro Gruppe) unter Belatacept	9.153,40	1553,64
CMV-Replikationen/CMV-PCR-Test (pro Gruppe) vor Belatacept	744,69	361,5

Für die Zeit bis zur ersten CMV-Replikation nach Umstellung wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt (Abb. 14).



Anzahl der Patienten, die im 1. und 2. Jahr eine nachweisbare CMV-Virämie hatten (n = Summe)

	0-12 Monate nach Umstellung	12-24 Monate nach Umstellung
Belataceptgruppe (1)	6	6
Kontrollgruppe (2)	3	5

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve 1. CMV-Virämie vom Zeitpunkt der Umstellung bis 68 Monate nach Umstellung (1 = Belataceptgruppe, 2 = Kontrollgruppe), $p=0,249$ (Berechnung mittels Log-Rank), zensierte Daten in der Belataceptgruppe 90,7%, zensierte Daten in der Kontrollgruppe 92,3% (CMV = Cytomegalievirus)

Die 1-Jahreswahrscheinlichkeit, dass Patienten aus der Belataceptgruppe keine Virusreplikation erlitten liegt bei 90,5% (SE=0,032, KI=0,905±1,7388), in der Kontrollgruppe bei 94,4% (SE=0,24, KI=0,944±0,4704). Die 2-Jahreswahrscheinlichkeit keine CMV-Replikation nachzuweisen, lag in der Belataceptgruppe bei weiterhin 90,5% (SE=0,032, KI=0,905±1,7388), in der Kontrollgruppe bei 93,2% (SE=0,029, KI=0,932±0,0568).

Weil der CMV-High-Risk-Status klinisch für die Entwicklung einer CMV-Infektion relevant ist, wird nachfolgend die Gruppe der Patienten mit CMV-High-Risk-Serostatus genauer betrachtet. Die Analyse der CMV-High-Risk-Gruppe in Belatacept- und Kontrollgruppe ist in Tabelle 9 und Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 9: CMV-High-Risk-Gruppe Vergleich zwischen Belatacept und Kontrollgruppe (CMV = Cytomegalievirus)

	Belataceptgruppe	Kontrollgruppe
High-Risk Patienten (n= Patient)	21	21
Anzahl der Patienten mit CMV-Replikationen nach Umstellung (n = Patient)	5	2
Primärinfekt unter Belatacept (n= Patient)	3	2
CMV-High-Risk Patienten, bei denen Belatacept aufgrund der CMV-Primärinfektion abgesetzt wurde (n = Patient)	2	/
CMV-Replikationen, Mittelwert nach Umstellung in cop/mL	2.417.854	42.110

Tabelle 10: Vergleich der mittleren CMV-Copyzahl zwischen CMV-High-Risk-Gruppe und Gesamtgruppe in Belatacept und Kontrollgruppe (CMV Cytomegalievirus)

	Belataceptgruppe		Kontrollgruppe	
	CMV-High-Risk	Gesamtgruppe	CMV-High-Risk	Gesamtgruppe
CMV-Replikationen, Mittelwert in cop/mL	2.417.854	9.152	42.110	1.554

Exemplarisch werden zwei Patienten mit High-Risk-CMV-Serostatis und Primärinfekt nach Umstellung vorgestellt.

1. Fallbeschreibung:

Es handelt sich um einen zum Zeitpunkt der Umstellung auf Belatacept 63-jährigen Patienten aus der Belataceptgruppe, der einen Monat nach erster Ntx bei DGF von Cyclosporin auf Belatacept umgestellt wurde. Es waren keine donorspezifischen Antikörper nachweisbar. Das Alter des Spenders war 62 Jahre, es handelte sich um eine postmortale Nierenspende und es lag keine ABOi vor. Die Primärinfektion wurde im zweiten Monat nach Konversion mit initial 4560 cop/mL nachgewiesen unter Routine-Prophylaxe mit Valganciclovir. Es konnten weitere Replikationen in Monat drei und vier detektiert werden, wobei der Patient in Monat vier einmal negativ auf CMV PCR getestet wurde. Es folgte ein Rezidiv im fünften Monat mit größter Replikationszahl von 934.000 cop/mL. Dabei entwickelte der Patient eine CMV-Hepatitis. So wurde im sechsten Monat nach Umstellung Belatacept abgesetzt. Im Rahmen der weiterführenden Untersuchungen wurde eine Gancicloviresistenz detektiert. Es wurden bis Monat neun

nach Umstellung CMV-Replikationen nachgewiesen, die in Monat elf nach Umstellung erstmalig negativ waren. So konnte die CMV-Infektion erst nach Absetzen von Belatacept erfolgreich therapiert werden. Die mittlere CMV-Replikation bis zum elften Monat nach Umstellung war 362.393 cop/mL (SD= 602.395) Eine EBV-Coreplikation wurde erst in Monat acht nach Umstellung nachgewiesen, also schon nach Beendigung der Therapie mit Belatacept. Eine BKV-Replikation wurde nicht detektiert. Zwei Jahre nach Beendigung der Immunsuppression mit Belatacept verstarb der Patient an einer Sepsis.

2. Fallbeschreibung

Der 61-jährige Patient aus der Kontrollgruppe hatte einen Monat vor errechnetem Tag der Umstellung seine erste Ntx erhalten. Das Alter des Transplantatspenders war 56 Jahre, es handelte sich um eine postmortale Spende und es lag keine ABOi vor. Donorspezifischen Antikörper konnten nicht nachgewiesen werden. Die Primärinfektion konnte im dritten Monat nach Umstellung nachgewiesen werden mit einer maximalen Replikation von 2040 cop/mL unter Routine-Prophylaxe mit Valganciclovir. Es wurde mittels PCR die Abwesenheit einer Replikation nachgewiesen. Im vierten Monat folgte ein Rezidiv mit einer Replikation von 5870 cop/mL, das erfolgreich mit Valganciclovir behandelt wurde. In Monat 52 konnte CMV erneut nachgewiesen werden. Der nachfolgende Test war jedoch wieder negativ und es konnte bis zum Ende des 68. Monats kein weiteres Rezidiv nachgewiesen werden. Die mittlere CMV-Replikation dieses Patienten beträgt 1.799 cop/mL. (SD= 4.680). Es konnte keine EBV- oder BKV-Replikation nachgewiesen werden.

3.9. BKV-Replikationen unter Belatacept

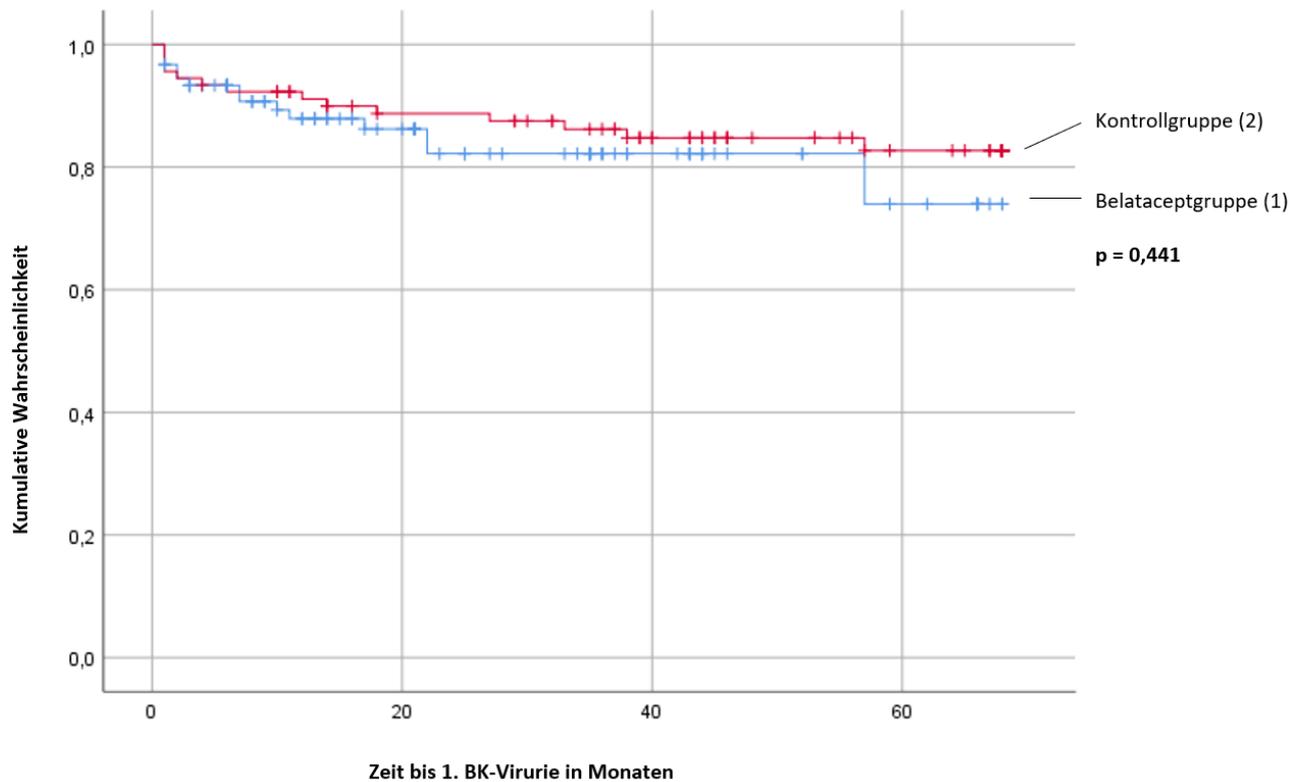
Vor der Umstellung auf Belatacept waren bei 15 Patienten in der Belataceptgruppe bereits Virusreplikationen im Urin messbar, davon hatten fünf Patienten ebenfalls im Blutplasma repliziert. Ein Patient wies in dieser Gruppe eine Virusreplikationen im Blutplasma, nicht jedoch im Urin auf. In der Kontrollgruppe waren es im Zeitraum vor Umstellung fünf Patienten, die nachgewiesene Replikationen im Urin aufwiesen, sowie zwei dieser Patienten, die zusätzlich im Plasma replizierten.

Bei 14 Patienten der Belataceptgruppe konnten nach der Konversion zu Belatacept Virusreplikationen im Urin nachgewiesen werden. Von diesen Patienten zeigte einer eine nachweisbare Replikation auch im Blutplasma. In der Kontrollgruppe waren es im gleichen Zeitraum 14 Patienten. Von diesen 14 Patienten hatten sieben Patienten ebenfalls eine nachweisbare Plasmareplikation. Bei einem Patienten der Kontrollgruppe konnte lediglich eine Plasmareplikation, jedoch keine Urinreplikation detektiert werden. Tabelle 11 zeigt eine Übersicht über die Anzahl der Patienten mit nachweisbaren Replikationen.

Tabelle 11: Anzahl der Patienten mit nachweisbarer BKV-Replikation vor der Umstellung und nach der Umstellung auf Belatacept (BKV = Humanes Polyomavirus)

	Belataceptgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Urin BKV-Replikationen unter Belatacept	14	14	1
Plasma BKV-Replikationen unter Belatacept	1	8	<0,05
Urin BKV-Replikationen vor der Umstellung auf Belatacept	15	5	<0,05
Plasma BKV-Replikationen vor der Umstellung auf Belatacept	6	2	0,148

Keiner der Patienten mit BKV-Replikationen litt an einer BK-Nephropathie. Eine Übersicht über die BKV-Replikationen in beiden Gruppen wird in Tabellen 12 und 13 dargestellt. Um die Zeit von Umstellung bis zu der ersten nachweisbaren Virusreplikation im Urin zu vergleichen wurde eine Überlebenszeitkurve erstellt (Abb. 15).



Anzahl der Patienten, die im 1. und 2. Jahr eine nachweisbare BKV-Virurie hatten (n = Summe)

	0-12 Monate nach Umstellung	12-24 Monate nach Umstellung
Belataceptgruppe (1)	10	13
Kontrollgruppe (2)	8	10

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve 1. BKV-Replikation (Urin) vom Zeitpunkt der Umstellung bis 68 Monate nach Umstellung (1 = Belataceptgruppe, 2 = Kontrollgruppe), $p=0,441$ (Berechnung mittels Log-Rank), zensierte Daten in der Belataceptgruppe 84,6%, zensierte Daten in der Kontrollgruppe 84,6%, (BKV = Humanes Polyomavirus)

Die 1-Jahreswahrscheinlichkeit, dass die Patienten in der Belataceptgruppe keine im Urin nachgewiesene BKV-Replikation erlitten, lag bei 87,9% (SE=0,036, KI=0,879±0,0706), in der Kontrollgruppe bei 91,1% (SE=0,03, KI=0,911±0,059). Die 2-Jahreswahrscheinlichkeit keine Virusreplikation nachzuweisen, lag in der Belataceptgruppe bei 82,2% (SE=0,47; KI=0,822±0,9212), in der Kontrollgruppe bei 88,7% (SE=0,034, KI=0,887±0,067). Mittels Log-Rank Analyse wurde der Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einem p-Wert von 0,441 berechnet und ist damit nicht signifikant.

Tabelle 12: BKV-Replikationen in Urin und Plasma vergleichend zwischen Belatacept- und Kontrollgruppe Teil 1 (BKV = Humanes Polyomavirus)

	Belataceptgruppe	Kontrollgruppe
Gesamtpatientenanzahl	n = 91	n = 91
BKV-Replikationen unter Belatacept, Summe in cop/mL		
BKV-Replikationen (Summe) unter Belatacept Urin	583.975.070	42.212.018.010
BKV-Replikationen (Summe) unter Belatacept Plasma	86.660	50.025.130.759
BKV-Replikationen vor Umstellung auf Belatacept, Summe in cop/mL		
BKV-Replikation (Summe) vor Umstellung Belatacept Urin	18.285.798.535	33.311.019.200
BKV-Replikationen (Summe) vor Umstellung auf Belatacept Plasma	71.754.755	4.664.979
BKV-Replikationen unter Belatacept, Mittelwert in cop/mL		
BKV-Replikation (Mittelwert) unter Belatacept Urin	6.417.308	463.868.329
BKV-Replikationen (Mittelwert) unter Belatacept Plasma	952	549.726.711
BKV-Replikationen vor Umstellug auf Belatacept, Mittelwert in cop/mL		
BKV-Replikation (Mittelwert) vor Umstellung auf Belatacept Urin	200.942.841	366.055.156
BKV-Replikationen (Mittelwert) vor Umstellung auf Belatacept Plasma	788.514	51.264

Tabelle 13: BKV-Replikationen in Urin und Plasma vergleichend zwischen Belatacept- und Kontrollgruppe Teil 2 (BKV = Humanes Polyomavirus)

	Belataceptgruppe	Kontrollgruppe
Gesamtpatientenanzahl	n = 91	n = 91
BKV durchschnittliche Anzahl Tests pro Patient unter Belatacept		
BKV Test pro Patient unter Belatacept Urin	5	4
BKV Test pro Patient unter Belatacept Plasma	5	4
BKV durchschnittliche Anzahl Test pro Patient vor Umstellung auf Belatacept		
BKV Test pro Patient vor Umstellung auf Belatacept Urin	4	1
BKV Test pro Patient vor Umstellung auf Belatacept Plasma	4	1
BKV-Replikation/BKV-Test unter Belatacept		
BKV-Replikation/BKV-Test unter Belatacept Urin	1.275.055	119.242.988
BKV-Replikation/BKV-Test unter Belatacept Plasma	183	138.190.968
BKV-Replikation/BKV-Test vor Umstellung auf Belatacept		
BKV-Replikation/BKV-Test vor Umstellung auf Belatacept Urin	55.919.873	329.812.071
BKV-Replikation/BKV-Test vor Umstellung auf Belatacept Plasma	211.043	40.920

3.10. Coinfektionen von EBV, CMV und BKV

Mit 5,5% der Patienten war die Coinfektion mit EBV und BKV in der Belataceptgruppe die häufigste. Anteilig mehr Patienten litten jedoch unter einer Einzelinfektion. Eine Übersicht der Ergebnisse wird in Tabelle 14 gezeigt.

Tabelle 14: Coinfektionen der Viren EBV, CMV und BKV unter Belatacept (EBV = Epstein-Barr-Virus, CMV = Cytomegalievirus, BKV = Humanes Polyomavirus)

Coinfektionen		Belataceptgruppe		Kontrollgruppe	
		n	%	n	%
EBV	/	22	24,10%	4	03,39%
EBV	CMV	1	01,20%	1	01,20%
EBV	BKV (Urin/Plasma)	5	05,49%	0	
CMV	/	6	06,60%	3	03,30%
CMV	BKV (Urin/Plasma)	1	01,20%	3	03,30%
BKV (Urin/Plasma)	/	7	07,70%	12	13,19%
EBV, CMV, BKV		1	01,20%	0	

3.11. Infektionen im Beobachtungszeitraum

Insgesamt wurden 255 Infektionen in der Belataceptgruppe dokumentiert, im Vergleich dazu 182 Infektionen in der Kontrollgruppe (IRR=3,06). Mit 102 Infektionen hatten die Harnwegsinfekte in der Belataceptgruppe den größten Anteil. In der Kontrollgruppe waren es mit 86 Infektionen die respiratorischen Infekte. Eine Übersicht über die Auswertungsergebnisse der Infektionen ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Infektionen in Belatacept- und Kontrollgruppe mit Inzidenz-Risk-Ratio (IR = Inzidenz-Risk, IRR = Inzidenz-Risk-Ratio, KI = Konfidenzintervall, EBV = Epstein-Barr-Virus, CMV = Cytomegalievirus, BKV = Humanes Polyomavirus)

	Belataceptgruppe		Kontrollgruppe		IRR(95%KI)
		IR		IR	
Gesamtanzahl Infektionen, n	255		182		3,60
Harnwegsinfekte, n(%)	102 (40)	0,0369	66 (36,3)	0,0093	3,97
Grad 2, n(%)	72 (70,6)		48 (72,7)		
Grad 3, n(%)	16 (15,7)		11 (16,7)		
Grad 4, n(%)	14 (13,7)		7 (10,6)		
Grad 5, n(%)					
Respiratorischer Infekt, n(%)	69 (27,1)	0,0251	86 (47,2)	0,0121	2,06
Grad 2, n(%)	48 (69,6)		48 (55,8)		
Grad 3, n(%)	15 (21,7)		36 (41,9)		
Grad 4, n(%)	5 (7,2)		2 (02,3)		
Grad 5, n(%)	1 (1,4)		0		
Virusinfekt (inkl. EBV, CMV, BKV), n(%)	27 (10,6)	0,0098	4 (2,2)	0,0006	17,35
Grad 2, n(%)	18 (66,7)		4 (100)		
Grad 3, n(%)	9 (33,3)		0		
Grad 4, n(%)					
Grad 5, n(%)					
Gastrointestinaler Infekt, n(%)	15 (5,9)	0,0054	13 (07,14)	0,0018	2,96
Grad 2, n(%)	7 (46,7)		4 (30,8)		
Grad 3, n(%)	8 (53,3)		8 (61,5)		
Grad 4, n(%)	0		1 (7,7)		
Grad 5, n(%)					
Wundinfekt/Mykose/Erysipel, n(%)	33 (12,9)	0,012	10 (5,5)	0,0014	8,48
Grad 2, n(%)	14 (42,2)		9 (90)		
Grad 3, n(%)	12 (36,4)		0		
Grad 4, n(%)	7 (21,2)		1 (10)		
Grad 5, n(%)					
Andere, n(%)	13 (5,1)	0,0047	5 (2,7)	0,0007	6,68

3.12. Malignom

Bei sechs Patienten der Belataceptgruppe und 13 Patienten in der Kontrollgruppe wurde im Beobachtungszeitraum die Erstdiagnose eines Malignoms oder einer Präkanzerose gestellt ($p=0,09$). Davon sind in der Kontrollgruppe 76% bösartige Neubildungen der Haut, die kein malignes Melanom darstellen, also Basalzellkarzinom, Spinaliom, Morbus Bowen oder Aktinische Keratosen, 15% sind solide Tumoren und 8% sind Lymphome. In der Belataceptgruppe ist anteilig jeweils ein Drittel der Patienten in jeder der drei Gruppen anzusiedeln.

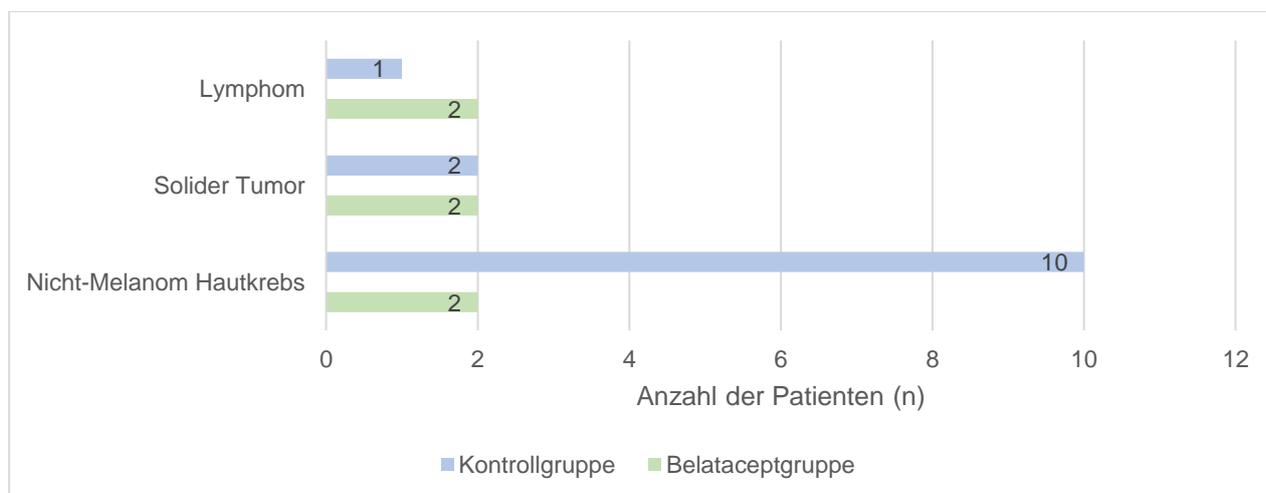


Abbildung 16: Malignome in Belatacept- und Kontrollgruppe

3.13. Hospitalisierung

Nach vorhergehend beschriebenen Kriterien wurden insgesamt in der Belataceptgruppe 203 Krankenhausaufenthalte, in der Kontrollgruppe 249 Hospitalisierungen analysiert (IRR=2,09). Eine Übersicht über die Hospitalisierungen ist in Tabelle 16 zu finden.

Tabelle 16: Hospitalisierungen in der Belataceptgruppe und der Kontrollgruppe mit Incidence-Risk-Ratio (IR = Inzidenz Risk, IRR = Inzidenz-Risk-Ratio, KI = Konfidenzintervall, AKIN = Acute Kidney Injury Network, GIT = Gastrointestinaltrakt, PTLD = Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung)

	Belataceptgruppe		Kontrollgruppe		IRR (95%KI)
		IR		IR	
Gesamthospitalisierungen, n	203		249		2,1
Rejektion/Therapie (%)	4 (2)	0,00144	12 (4,8)	0,00017	0,85659
Niereninsuffizienz (%)	57 (28,1)	0,0206	43 (17,3)	0,006064	3,4064
AKIN I	43		33		
AKIN II	4		1		
AKIN III	10		9		
Infektionen (%)	56 (27,6)	0,0202	66 (26,5)	0,0093	1,18041
Viral Grad 2	3		0		
Viral Grad 3	2		1		
Viral Grad 4	1		0		
Bakteriell Grad 2	1		2		
Bakteriell Grad 3	24		41		
Bakteriell Grad 4	24		20		
Bakteriell Grad 5	0		1		
Pilzinfektion	1		1		
GIT/Diarrhoen (%)	13 (6,4)	0,0047	5 (2)	0,00007	6,6814
Anämien (%)	9 (4,4)	0,00032	6 (2,4)	0,0084	3,8534
Anämie Grad 2	3		2		
Anämie Grad 3	6		4		
Anämie Grad 4	0		0		
Kardiovaskuläre Ereignisse (%)	6 (2,9)	0,0022	11 (4,4)	0,00155	1,4017
Kardiovaskuläre Ereignisse Grad 2	6		6		
Kardiovaskuläre Ereignisse Grad 3	0		1		
Kardiovaskuläre Ereignisse Grad 4	0		3		
Kardiovaskuläre Ereignisse Grad 5	0		0		
Apoplex (%)	0		3 (1,2)		
Muskuloskeletal (%)	4 (2)		0		
Nicht-Melanom Hautkrebs (%)	4 (2)	0,00145	17 (6,8)	0,0024	0,06
solider Tumor (%)	0		10 (4,0)		
andere Malignome (%)	2 (1)	0,0007	9 (3,6)	0,00127	0,57
PTLD (%)	1 (0,5)	0,00036	8 (3,2)	0,00112	0,32
Andere (%)	47 (23,1)	0,01703	59 (23,7)	0,00832	2,04

3.14. DSA

Wie bereits in Tabelle 6 gezeigt, wurden bei 27 Patienten der Belataceptgruppe donorspezifische Antikörper nachgewiesen. Davon waren bei fünf Patienten DSA Klasse 1 und Klasse 2 nachweisbar, bei sechs Patienten nur Klasse 1 und bei 16 Patienten nur DSA Klasse 2. Drei Patienten der Belataceptgruppe entwickelten während der Behandlung mit Belatacept de novo DSA. In der Kontrollgruppe wurde bei 19 Patienten DSA nachgewiesen. Davon waren sechs Patienten nachweislich positiv auf allein DSA Klasse 1, neun Patienten auf DSA Klasse 2 und vier Patienten hatten nachweisbare DSA Klasse 1 und Klasse 2.

4. Diskussion

In den ersten klinischen Studien über Belatacept gab es Hinweise, dass Virusinfekte unter Belatacept häufiger als unter anderen immunsuppressiven Regimes auftreten (19, 26-30). Besonders eine erhöhte Inzidenz von EBV assoziierter PTLD konnte beobachtet werden (19, 26-30). Außerdem gab es Hinweise für erhöhte CMV-Replikation (30). Bisher gibt es jedoch noch keine systematische Langzeituntersuchung in einer großen Kohorte. Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich zwischen Belatacept-basierter immunsuppressiver Therapie und Standardimmunsuppression, besonders hinsichtlich der Replikation der Viren EBV, CMV und BKV, sowie möglichen Folgeerkrankungen wie PTLD oder der BK-Nephropathie. Die vorliegende Studie ist die erste, die auch die späte Umstellung auf Belatacept im Zusammenhang mit Virusreplikationen abbildet.

Die Virusreplikation von EBV, CMV und BKV unterscheidet sich deutlich von der unter Standardimmunsuppression. Unter Belatacept konnte eine deutlich höhere Gesamtreplikation von EBV beobachtet werden. Auch für CMV konnten höhere Replikationen unter Belatacept erfasst werden. Im Unterschied dazu wurde eine deutlich niedrigere Gesamtreplikation von BKV im Urin, sowie im Plasma unter Belatacept erfasst. Eine erhöhte Inzidenz von PTLD oder BK-Nephropathie konnte nicht beobachtet werden.

4.1. EBV-Replikation unter Therapie mit Belatacept

Eine erhöhte Inzidenz für EBV unter Belatacept konnte auch in der vorliegenden Studie beobachtet werden. In der Belataceptgruppe war mit 29/91 Patienten die Anzahl mit nachweisbarer EBV-Replikation nach Beginn mit Belatacept fast sechsmal so groß wie in der Kontrollgruppe mit 5/91 Patienten. Besonders auffällig ist diese Zahl auch im Vergleich zu der Anzahl der Patienten, die vor Umstellung auf Belatacept in der Belataceptgruppe repliziert haben (n=7). Doch obwohl in der Kontrollgruppe die Anzahl der Patienten mit nachweisbarer Replikation nach Umstellung viel kleiner ist, ist der Mittelwert der Copies im Vergleich zur Belataceptgruppe größer. So kann man annehmen, dass unter Therapie mit Belatacept zwar viele Patienten replizieren, die Replikation des Virus jedoch weniger ausgeprägt ist, als in der Kontrollgruppe. Diese Annahme wird auch durch den Quotienten EBV-Replikation-Gesamt/Anzahl EBV-PCR-Tests unterstrichen. Dieser Quotient dient dazu, eine Aussage über die Relation von gemessenen Replikationen und tatsächlich durchgeführten Tests zu treffen. Der Quotient ist nach Umstellung in der Kontrollgruppe mit 228,15 zu 134,01 in der Belataceptgruppe deutlich größer, das heißt das die Replikation in der Kontrollgruppe höher ist, als in der Belataceptgruppe. Patienten mit immunsuppressiver Therapie mit Belatacept werden durch die monatliche ambulante Vorstellung bei Verabreichung des Medikaments häufiger auf Virusinfektionen getestet, als Patienten, die eine Standard-Immunsuppression mit CNi erhalten, weshalb die Anzahl der Tests größer und somit die Gesamtreplikation höher ist. Von den Patienten, die unter Belatacept nachweisbare EBV-Replikationen hatten, entwickelte ein Großteil der Patienten diese im ersten Jahr nach Umstellung (n=11). Im zweiten Jahr nach Umstellung hatten 19 von insgesamt 29 Patienten der Belataceptgruppe ihre erste positive Virämie nach Umstellung. So sollte vor allem in den ersten beiden Jahren nach Umstellung auf Belatacept ein engmaschiges Monitoring von EBV, unabhängig vom zeitlichen Bezug zur Ntx, stattfinden. Abgesehen von der wesentlich kleineren Anzahl an Patienten in der Kontrollgruppe, deren EBV Replikation nachgewiesen wurde, ist bei dem ersten Patienten die erste Virusreplikation erst in Monat 29 nach gedachter Umstellung detektierbar. So ist das Risiko, dass ein Patient der Belataceptgruppe EBV repliziert signifikant größer als in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse sind ähnlich mit den Ergebnissen von Bassil et. al., die in ihrer Studie ebenfalls eine erhöhte Inzidenz der EBV-Infektion, sowie eine erhöhte Anzahl an

Patienten mit EBV-Replikationen unter Belatacept im Vergleich zu einem CNI-basierten Regime beobachten konnte (64). Ein Risikofaktor für eine EBV-Infektion nach Transplantation ist, wie bei BKV, die Überimmunsuppression (48). Andere Faktoren wie Alter und Nierenfunktion scheinen nach bisherigen Erkenntnissen keinen Einfluss auf die EBV-Replikation zu haben (48, 49). Jedoch sollte zur Einordnung der Ergebnisse in Betracht gezogen werden, dass unterschiedliche Labore unterschiedliche Cutoffs hinsichtlich der Virus-Copy-Zahlen haben.

4.2. PTLD unter Belatacept

In den Zulassungsstudien wurde unter Belatacept ein vermehrtes Auftreten von PTLD beobachtet, besonders häufig bei Patienten mit seronegativem EBV-Status (19, 26-30). Die schwere lymphoproliferative Erkrankung ist häufig EBV-assoziiert (46, 65). In unserer Studie konnte unter Belatacept lediglich eine höhere Inzidenz für EBV-Replikationen beobachtet werden, nicht aber eine höhere Inzidenz für PTLD im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Ein Patient entwickelte unter Belatacepttherapie eine ZNS-PTLD. In der Kontrollgruppe wurden zwei Patienten stationär wegen PTLD behandelt. Fraglich bleibt, ob das Risiko an PTLD zu erkranken überhaupt durch die Höhe der Replikation eingeschätzt werden kann. Morton et al. konstatieren in ihrer Studie, dass die EBV-Virämie kein verlässlicher Marker für ein erhöhtes Risiko zu werten ist, an PTLD zu erkranken (49). So konnten wir in dieser Studie, obwohl die Inzidenz der EBV-Infektion in der Belataceptgruppe deutlich höher war, als in der Kontrollgruppe, keine höhere Inzidenz für PTLD unter Belatacept feststellen.

4.3. CMV-Replikation unter Belatacept

Die vorliegende Studie zeigt erstmals, dass die Gesamtreplikation von CMV, wie die Gesamtreplikation von EBV unter der immunsuppressiven Therapie mit Belatacept höher ist, als die gemessenen Replikationen im gleichen Zeitraum in der Kontrollgruppe. Auch der gebildete Mittelwert unterscheidet sich in beiden Gruppen fast um das Zehnfache. So scheinen Patienten unter Belatacepttherapie besonders gefährdet zu sein hohe CMV-Viruslast aufzuweisen, insbesondere in der sogenannten high-risk Konstellation mit CMV

negativem Empfänger bei CMV-Primärinfekt. Im Gegensatz zu den EBV-Untersuchungen waren die Anzahl der CMV-Tests in beiden Gruppen vergleichbar. Auch die Anzahl der Patienten in beiden Gruppen, die nach Umstellung eine nachweisbare CMV-Virämie hatten, ist mit neun Patienten in der Belataceptgruppe und sieben Patienten in der Kontrollgruppe vergleichbar. Bei sieben Patienten in der Belataceptgruppe wurde eine CMV-Erkrankung nachgewiesen, wohingegen in der Kontrollgruppe keiner der Patienten an einer CMV-Erkrankung litt. Diese Tatsache unterstreicht die Gefahr einer manifesten Erkrankung bei hoher Viruslast im Blut. Hier ist ein gezieltes Monitoring von CMV-Replikation sinnvoll, denn eine frühe Detektion mit folgender Therapie kann den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen und eine hohe Viruslast, sowie eine Organmanifestation bzw. CMV-Erkrankung verhindern. Von den neun Patienten, bei denen unter Belatacept CMV-Replikationen nachgewiesen wurden, standen sieben Patienten unter Valganciclovir-Prophylaxe. In der Kontrollgruppe war es ebenfalls der Großteil (n=6/7). Auch Halleck et al. stellten in Ihrer Studie fest, dass das Risiko an CMV zu erkranken durch die Prophylaxe lediglich geringer ist, die Prophylaxe jedoch keinen vollständigen Schutz bietet (66). Eine suffiziente Prophylaxe der CMV-Infektion wird weiterhin kontrovers diskutiert (67). Unsere Studie zeigt eine deutlich erhöhte Inzidenz von CMV-Infektion, sowie Erkrankung unter Belatacept, sodass ein engmaschiges Monitoring empfehlenswert ist.

4.4. CMV-High-Risk-Status und Belatacept

Patienten mit CMV-High-Risk-Serostatus haben nicht nur ein höheres Risiko eine nachweisbare CMV-Replikation zu entwickeln, sondern auch auch eine CMV-Erkrankung zu erleiden (68).

Die exemplarisch beschriebenen Patienten beider Gruppen mit High-Risk-Serostatus unterschieden sich deutlich. Die mittlere Replikation des ersten Patienten aus der Belatacept-Gruppe war mit 362.393 cop/mL deutlich höher als die mittlere Replikation des zweiten Patienten aus der Kontrollgruppe mit 1.799 cop/mL. Der Patient aus der Belataceptgruppe, der deutlich höher replizierte, entwickelte eine CMV-Erkrankung, was dem von Hartmann et al. oben beschriebenen Zusammenhang zwischen Höhe der Replikation und Risiko der Entwicklung einer CMV-Erkrankung entspricht (68). Vergleicht man die mittlere Replikation der Subgruppen CMV-High-Risk der Belataceptgruppe und

der Kontrollgruppe mit den Gesamt-CMV-Replikationen der Gruppen, fällt auf, dass die CMV-High-Risk-Patienten beider Gruppen deutlich höher replizieren. Außerdem replizieren die Patienten mit CMV-High-Risk-Status unter Belatacept weiterhin höher als die Patienten mit CMV-High-Risk-Status aus der Kontrollgruppe. Folglich sollten Patienten mit CMV-High-Risk-Serostatus unter Standardimmunsuppression, aber auch besonders nach Umstellung auf Belatacept, ein engmaschiges Monitoring für CMV erhalten, unabhängig von dem Zeitpunkt der Transplantation und der Art der Immunsuppression (69).

4.5. BKV-Replikation unter Belatacept

Im Gegensatz zu einer vermehrten Gesamtreplikation von EBV und CMV unter Belatacept, konnte in der vorliegenden Studie eine verminderte Gesamtreplikation von BKV in Blut und Urin unter Belatacept beobachtet werden. Vor Umstellung auf Belatacept replizieren beide Gruppen in vergleichbarer Höhe mit einer mittleren BKV-Replikation im Urin ca. 200 Mio. cop/mL in der Belataceptgruppe und ca. 360 Mio cop/mL in der Kontrollgruppe. Unter Belatacept reduziert sich die mittlere Replikation der Belataceptgruppe auf ca. 6 Mio. cop/mL, wohingegen dieser Wert in der Kontrollgruppe auf 460 Mio. cop/mL ansteigt. In der Literatur ist bereits beschrieben, dass sich Höhe der BKV-Replikation proportional zu dem Grad der Immunsuppression verhält und man bei hoher Viruslast von einer Überimmunsuppression sprechen kann (53).

Besonders eindrücklich ist der Verlauf der Virämie, deren Vorliegen als Risikofaktor für eine BK-Nephropathie gilt (56). So ist die mittlere Virämie vor Umstellung auf Belatacept in der Belataceptgruppe mit ca. 788 Tsd. cop/mL deutlich höher im Vergleich zu ca. 51 Tsd. cop/mL in der Kontrollgruppe. Dieses Verhältnis kehrt sich nach der Umstellung auf Belatacept um. Die mittlere Virämie in der Belataceptgruppe reduziert sich auf 952 cop/mL. In der Kontrollgruppe steigt die mittlere Virämie nach Umstellung auf ca. 550 Mio. cop/mL. So ist die Summe der Virämien nach Umstellung um einen Faktor von über 500.000 kleiner als in der Kontrollgruppe. Die durchschnittliche PCR-Testanzahl im Plasma nach Umstellung auf Belatacept unterscheidet sich mit fünf in der Belataceptgruppe und vier in der Kontrollgruppe nur gering. So ist die unterschiedliche Testanzahl als mögliche Bias auszuschließen. Nicht nur die mittlere Virämie unter Belatacept unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen, auch die Anzahl der Patienten mit nachweisbarer Virämie

unter Belatacept. So wurde nur bei einem Patienten der Belataceptgruppe eine Virämie nach Umstellung auf Belatacept nachgewiesen, wohingegen eine Virämie bei acht Patienten der Kontrollgruppe nachgewiesen wurde ($p < 0,05$). Vor Umstellung unterschied sich die Anzahl der Patienten mit Virämie von sechs Patienten in der Belataceptgruppe und zwei Patienten in der Kontrollgruppe ($p = n.s.$). Einschränkend sollte erwähnt werden, dass sich auch die durchschnittliche PCR-Testanzahl im Plasma beider Gruppen vor Umstellung von vier Tests in der Belataceptgruppe zu einem Test in der Kontrollgruppe unterscheidet. Diese Ungleichheit wird jedoch mit der Errechnung des Quotienten aus Gesamt-BKV-Replikation pro Anzahl-BKV-PCR-Tests ausgeglichen. So kann der große Unterschied in der quantitativen Plasmareplikation vor Umstellung mit diesem Quotienten mit 211.043 in der Belataceptgruppe und 40.920 in der Kontrollgruppe bestätigt werden. Nach Umstellung zeigt sich durch Errechnung dieses Quotienten nun der Unterschied im Plasma von 183 BKV-Replikationen/PCR-Test in der Belataceptgruppe zu 138 Mio. BKV-Replikationen/PCR-Tests in der Kontrollgruppe.

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Reaktivierung von BKV ist jedoch u.a. die Intensität der Immunsuppression (16, 70), wobei die Behandlung mit Calcineurin-Inhibitoren ein höheres Risiko für eine BKV-Reaktivierung zu haben scheint (53). Mögliche Therapieoptionen bei BK-Nephropathie sind die Reduktion oder Umstellung der Immunsuppression. Möglicherweise stellt Belatacept bei nachweisbar deutlich niedrigerer Inzidenz der Gesamt-BKV-Replikation eine Alternative dar zur Therapie der BK-Nephropathie, die wie die Prophylaxe der Infektion noch kontrovers diskutiert wird (71).

4.6. Patientenüberleben und Transplantatverlust

Das 1-Jahres- und 2-Jahres-Patientenüberleben ist unter Belatacept signifikant schlechter als in der Kontrollgruppe. ($p < 0,05$). Belatacept ist bei vielen Patienten mit einer eingeschränkten Ntx-Funktion als Rescue-Therapie verordnet worden, was den Unterschied erklären könnte (34). So liegt die mittlere eGFR zur Umstellung in der Belataceptgruppe bei 31,83 mL/min, wohingegen die mittlere eGFR der Kontrollgruppe bei 44,17 mL/min ($p < 0,05$) liegt. Eine verminderte Nierenfunktion erhöht die Inzidenz eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses signifikant, das, wie bereits erwähnt,

gemeinsam mit tödlichen malignen Ereignissen die häufigste Todesursache bei Patienten nach Ntx darstellt (72).

Die Anzahl der Patienten, die einen Transplantatverlust erleiden, beträgt in der Belataceptgruppe 18 Patienten und 11 Patienten in der Kontrollgruppe ($p=n.s.$). Die Anzahl der Patienten, die einen Transplantatverlust erleiden unterscheidet sich also nicht signifikant zwischen beiden Gruppen, das Risiko des Auftretens des Transplantatverlustes in Relation zu der Zeit nach Umstellung jedoch schon. Betrachtet man das Transplantatüberleben im ersten Jahr nach Umstellung, unterscheidet sich die Wahrscheinlichkeit einen Transplantatverlust zu erleiden in der Belataceptgruppe mit 13,6% und 1,1% in der Kontrollgruppe. Nach zwei Jahren liegt diese Wahrscheinlichkeit bei 18,8% in der Belataceptgruppe und 2,3% in der Kontrollgruppe ($p<0,05$). So scheint besonders die ersten beiden Jahren nach Umstellung auf Belatacept ein erhöhtes Risiko für Transplantatverlust zu bestehen, das sich aber danach dem der Kontrollgruppe angleicht. Ein weiteres Risiko ist nach Lopez-Olivar die CMV-Infektion (73). In unserer Studie war die Anzahl der Patienten, die CMV replizierten in beiden Gruppen nicht wesentlich unterschiedlich. Auch die Anzahl der Patienten mit Transplantatverlust unterschied sich nicht signifikant, sodass die CMV-Infektion als Risikofaktor für Transplantatverlust auch in unserer Studie in Betracht gezogen werden kann.

Auch bezüglich der Spenderkriterien unterscheiden sich beide Gruppen. Das mittlere Spenderalter in der Belataceptgruppe mit 56,09 Jahren ist höher als in der Kontrollgruppe mit 49,74 Jahren ($p<0,05$). Auch die Anzahl der ABO-inkompatiblen Transplantationen ist in der Belataceptgruppe mit vier Transplantationen höher als in der Kontrollgruppe mit nur einer Transplantation. Wie von Meier-Kreische et al. beschrieben, steht das Spenderalter in umgekehrt proportionalem Zusammenhang mit dem Überleben des Transplantatempfängers (74). Auch Donor-spezifische Antikörper, die eine Antikörper-induzierte Rejektion auslösen können und so einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben haben, sind in der Belataceptgruppe bei mehr Patienten nachweisbar ($p=n.s.$), jedoch unterscheidet sich die Anzahl der Patienten, die eine akute Rejektion erleiden nur gering ($p=n.s.$). Liefeld et al. konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen Everolimus-basierter Immunsuppression, also einer Nicht-CNI-basierter Immunsuppression und erhöhter Anzahl an DSA und Antikörper-vermittelter Rejektion nachweisen (7). Überträgt man diesen Aspekt auf den Vergleich von Belatacept, also einem CNI-freien Regime und einem CNI-basierter Regime,

konnte er in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden. Die Anzahl der Patienten mit nachweisbaren DSA unterscheidet sich zwar zwischen beiden Gruppen, jedoch entwickelten nur drei von insgesamt 27 Patienten in der Belataceptgruppe DSA de novo, in der Kontrollgruppe entwickelte kein Patient DSA de novo. So kann der beobachtete Unterschied auf die Immunsuppression vor Umstellung oder auf die Zeit nach Ntx zurückzuführen sein, die sich in beiden Gruppen unterscheidet. Inwieweit die Unterschiede der beiden Gruppen bezüglich Nierenfunktion und Spenderalter Einfluss auf die Virusreplikation haben, kann letztendlich nicht geklärt werden (75).

In beiden Gruppen unterschied sich in der Anzahl der beobachteten akuten Rejektionen nicht wesentlich. In der Belataceptgruppe erlitten 9 Patienten eine akute Rejektion, in der Kontrollgruppe waren es 8 Patienten. Vincenti et al. beschrieb 2005 ebenfalls, dass es unter Belatacept nicht zu einer erhöhten Anzahl an akuten Rejektionen komme (19). In der BENEFIT-Studie kam er jedoch zu einem anderen Ergebnis und beschrieb eine erhöhte Anzahl an akuten Rejektionen genau wie Wekerle et al. und de Graaf et al. in ihren Studien (25, 27, 33). Ein Erklärungsansatz für die erhöhte Anzahl an akuten Rejektionen seien nach Wekerle et al. CD28^{neg}-regulatorische T-Zellen, T-Zellen, die dadurch Belatacept-resistent sind (25). Ein Marker, der eine Belatacept-resistente akute Rejektion vorhersagen könnte, wird jedoch noch kontrovers diskutiert (25, 33, 76).

Beide Gruppen unterscheiden sich weiterhin in der Anzahl der Lebendnierentransplantation. ($p < 0,05$). In der Belataceptgruppe erhielten mit 30 Patienten mehr Patienten eine Lebendnierenspende, als in der Kontrollgruppe mit 10 Patienten. Die Lebendnierentransplantation gilt einerseits als Risikofaktor für Bildung von DSA und kann so sekundär zu Abstoßungsreaktionen sowie Transplantatverlust führen. Neueste Ergebnisse zeigen jedoch, dass Patienten nach HLA-inkompatiblen Lebendnierentransplantationen ein besseres Überleben haben, verglichen mit Patienten, die auf ein HLA-kompatibles Organ warten, oder Patienten, die eine post-mortem Nierenspende erhielten (11).

4.7. Nierenfunktion unter Belatacept

Am Tag der Umstellung auf Belatacept ist die errechnete mittlere eGFR in der Belataceptgruppe signifikant schlechter als in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). In der Belataceptgruppe verbessert sich die mittlere eGFR von 31,83mL/min zum Zeitpunkt der

Umstellung zu 45,48 mL/min in Monat 54. Am Ende des Beobachtungszeitraumes unterscheidet sich die mittlere eGFR nicht mehr wesentlich zwischen beiden Gruppen. Auch die mittlere Proteinurie sinkt in der Belaceptgruppe von 1271,37 mL/min am Tag der Umstellung auf 440 mL/min in Monat 54. In der Kontrollgruppe steigt sie von 163,98 mL/min auf 332 mL/min. Eine Verbesserung der Nierenfunktion wurde bereits von Darres et al., Dürr et al., Brakemeier et al., sowie Rostaing et al. vorbeschrieben (34, 36-38). So kann die vorliegende Studie erneut zeigen, dass neben der de novo-Umstellung auch die späte Umstellung auf Belatacept für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorteilhaft sein kann.

4.8. Allgemeine Infektionen, Hospitalisierungen und Malignome

Immunsuppressive Therapien erhöhen das Risiko an allgemeinen Infektionen zu erkranken, abhängig vom zugrundeliegenden immunsuppressiven Regime (8, 40, 42). Die in unserer Studie beobachtete Inzidenz der Infektionen ist in der Belataceptgruppe größer und unterscheidet sich zwischen beiden Gruppen deutlich (IRR= 3,1). So scheint ein Belatacept-basiertes Regime ein höheres Risiko darzustellen an opportunistischen oder nosokomialen Infektionen zu erkranken. Dieser Zusammenhang konnte zuvor noch nicht beobachtet werden. So ist die Inzidenz von Harnwegsinfektionen, Gastrointestinalen Infektionen, sowie Wundinfektionen höher in der Belataceptgruppe. Auch Respiratorische Infektionen, die oft durch Viren verursacht werden erleiden Patienten aus der Belataceptgruppe häufiger (IRR=2,06). Nach Weikert und Blumberg könnte die Inzidenz von respiratorischen Infektionen mit dem Auftreten von akuten Rejektionen in Zusammenhang stehen (77). Diese Beobachtung konnte in dieser Studie nicht gemacht werden, da sich die Anzahl der akuten Rejektionen in beiden Gruppen nicht unterscheidet ($p=0,799$), die Anzahl der respiratorischen Infekte hingegen schon. Besonders die Inzidenz von Virusinfektionen unterscheidet sich in beiden Gruppen stark (IRR=17,36). In diese Kategorie wurden Virusinfektionen eingeschlossen, die sich klinisch manifestierten. So wurde in der vorliegenden Studie ein deutlicher Unterschied der Inzidenz der Viruserkrankungen über die drei Viren EBV, CMV und BKV hinaus beobachtet. Weiterhin ist die Anzahl der schweren Infektionen, Grad 4 und 5 in der Belataceptgruppe größer als in der Kontrollgruppe. Der beobachtete Zusammenhang sollte in weiteren Studien untersucht werden. Ein möglicher Confounder ist die höhere

CMV-Replikation in der Belataceptgruppe, die ein Risiko für opportunistische Infektionen darstellt (50, 77).

Die Anzahl der Krankenhausaufenthalte unterscheidet sich in beiden Gruppen mit 203 im Beobachtungszeitraum in der Belataceptgruppe und 249 in der Kontrollgruppe (IRR=2,1). In der Kontrollgruppe sind die Krankenhausaufenthalte mit Indikation „Rejektion“ oder „Rejektionstherapie“ jedoch häufiger (IRR=0,8). Akutes Nierenversagen, allgemeine Infektionen, Diarrhoen, Anämien und kardiovaskuläre Ereignisse waren jedoch in der Belataceptgruppe häufiger ein Grund für eine stationäre Behandlung.

In der Kontrollgruppe war die Behandlung von Nicht-Melanom-Hautkrebs häufiger ein Grund für einen stationären Aufenthalt (IRR=0,06). Insgesamt ist die Diagnostik oder Therapie von Tumorerkrankungen häufiger Grund für eine stationäre Aufnahme in der Kontrollgruppe als in der Belataceptgruppe (IRR=0,57). Diese Ergebnisse lassen sich u.a. durch die erhöhte Anzahl an Patienten erklären, die an Malignomen in der Kontrollgruppe leiden (n=18) im Vergleich zur Belataceptgruppe (n=6) ($p < 0,05$). So konnte die vorliegende Studie eine geringere Inzidenz von Nicht-Melanom-Hautkrebs unter Belatacept zeigen. Auffällig ist der große Anteil an Erstdiagnosen an Nicht-Melanom-Hautkrebs in der Kontrollgruppe mit 77% (n=10) zu vergleichend 33,3% (n=2) in der Belataceptgruppe. Der Zusammenhang zwischen CNI-basierter immunsuppressiver Therapie und Azathioprin-basierter Therapie, also Nicht-CNI-basierter Therapie und Nicht-Melanom-Hautkrebs wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (78, 79). Knoll et al. und Alter et al. beschreiben die Verringerung des Risikos an Nicht-Melanom-Hautkrebs zu erkranken, wenn die immunsuppressive Therapie von einem Calcineurin-Inhibitor oder Azathioprin auf einen mTOR-Inhibitor wie Sirolimus umgestellt wird (78, 79). Auch Ekberg et al. beschrieb bereits 2007 eine niedrigere Inzidenz an Hautkrebs unter Therapie mit Sirolimus als unter Cyclosporin- oder Tacolimustherapie (80). Eine mögliche Erklärung sei nach Jung et al. die Erhaltung der Funktion der Gedächtnis-T-Zellen unter immunsuppressiver Therapie mit Sirolimus (81). Möglicherweise stellt auch Belatacept bei Patienten nach NTx mit einem Risiko zur Entwicklung eines Nicht-Melanom-Hautkrebs eine sinnvolle Alternative zur Immunsuppression durch CNI dar.

4.9. Limitationen der Studie

Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie, konnten keine identischen Messzeitpunkte festgelegt werden. So kommt es zu einem Datenungleichgewicht zwischen beiden Gruppen, das eine mögliche Bias darstellt. Außerdem unterscheidet sich die Gesamtbeobachtungszeit zwischen beiden Gruppen von 2759 Monaten in der Belataceptgruppe und 7090 Monaten in der Kontrollgruppe ($p > 0,05$). Grund dafür, sind die Einflussfaktoren auf die Beobachtungszeit, die sich zwischen beiden Gruppen unterscheiden. So beenden Transplantatverlust und Tod des Patienten die Beobachtung. In der Belataceptgruppe kommt bei 31 Patienten jedoch ebenfalls das Beenden der Behandlung mit Belatacept hinzu. Es bleibt fraglich, ob ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Anzahl an Patienten, die ihr Transplantat verloren oder einen Tod erleiden während unseres Beobachtungszeitraumes und der immunsuppressiven Therapie mit Belatacept herzustellen ist, oder ob es an den Unterschieden zwischen den Gruppen liegt, die sich in Spenderalter, sowie Anzahl der Transplantatlebendspenden und der Nierenfunktion zur Umstellung unterscheiden.

Bei nicht-standardisierter Messung der Virologiedaten können die Patienten, die keine nachweisbaren Replikationen aufweisen, nicht mit Sicherheit als negativ angesehen werden, wenn bei betreffenden Patienten nicht eine ebenso große Anzahl an PCR-Untersuchungen zu gleichen Zeitpunkten durchgeführt wurden. Einschränkend muss außerdem erwähnt werden, dass keine Standardmethoden zur quantitativen PCR-Analyse der CMV-Virämie festgelegt sind. Nach Kotton et al. kann sich die Viruslast zwischen Plasmaproben und Vollblutproben signifikant unterscheiden, wobei in Vollblutproben höhere Replikationen gemessen werden (51). Bassil et al. untersuchten Vollblutproben (64). In der vorliegenden Studie wurden Plasmaproben untersucht, was die unterschiedlichen Replikationen jedoch nicht erklärt. Weiterhin hat jedes Labor neben unterschiedlichem Untersuchungsmaterial auch unterschiedliche Cut-Offs bei der Bestimmung der Copies, sodass Patienten mit nachweisbaren Viruscopies in einem anderen Labor ggf. negativ getestet werden würden. So sind Messungen, die durch unterschiedliche Labors durchgeführt werden nur eingeschränkt vergleichbar. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können aus diesem Grund nur bedingt mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden.

Hinzu kommt, dass in unserer Studie lediglich Geschlecht und CMV-Serostatus, sowie das Alter zur Transplantation gematched wurden. So können der EBV-Serostatus, der BKV-Serostatus, sowie Nierenfunktionsparameter und andere Faktoren als Confounder nicht ausgeschlossen werden und sollten in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Ein weiterer unbestimmter Einflussfaktor ist, dass die Informationen über Infektionen, Hospitalisierungen, die in unsere Studie eingeflossen sind, nur an der Charité erhoben wurden. So kann eine Vollständigkeit der dieser Studie zugrunde liegenden Daten nicht gewährleistet werden.

Idealerweise sollte das hier gewonnene Ergebnis, das in der vorliegenden Studie einen explorativen Charakter hat, in einer prospektiven Studie unter Berücksichtigung der oben genannten limitierenden Parameter bestätigt werden.

4.10. Schlussfolgerung

Unter Belatacept-basierter Immunsuppression zeigten sich Unterschiede in der Replikation von EBV, CMV und BKV im Vergleich zur Standardimmunsuppression. Bei höherer EBV-Replikation unter Belatacept und bekanntem PTLD-Risiko scheint daher ein engmaschiges EBV-Monitoring unter Belatacept sinnvoll. Auch ein Monitoring der CMV-Replikation unter Belatacept, insbesondere bei Patienten mit High-Risk Serostatus, scheint empfehlenswert, da auch hier die Replikation höher ist, als in der Vergleichsgruppe. Die BKV-Replikation demgegenüber, zeigte sich unter Belatacept deutlich niedriger. So könnte Belatacept bei Patienten mit BK-Nephropathie möglicherweise eine Therapiealternative darstellen. Bei verbesserter Transplantatfunktion nach Umstellung auf Belatacept konnte in der vorliegenden Studie erneut gezeigt werden, dass auch die späte Umstellung vorteilhaft für Patienten sein kann, die unter Nebenwirkungen der Standardimmunsuppression oder CNI-Toxizität leiden.

Literaturverzeichnis

Publikationen/Sachbücher

1. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, Zhao MH, Lv J, Garg AX, Knight J, Rodgers A, Gallagher M, Kotwal S, Cass A, Perkovic V. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-82.
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-30.
5. Wekerle T, Segev D, Lechler R, Oberbauer R. Strategies for long-term preservation of kidney graft function. *Lancet*. 2017;389(10084):2152-62.
6. Kenneth Murphy PT, Mark Walport. *Janeway Immunologie*. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg 2009.
7. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, Waiser J, Lachmann N, Schonemann C, Zukunft B, Illigens P, Schmidt D, Wu K, Rudolph B, Neumayer HH, Budde K. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(5):1192-8.
8. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-29.
9. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, Castro MC, David DS, David-Neto E, Bagnasco SM, Cendales LC, Cornell LD, Demetris AJ, Drachenberg CB, Farver CF, Farris AB, 3rd, Gibson IW, Kraus E, Liapis H, Loupy A, Nicleleit V, Randhawa P, Rodriguez ER, Rush D, Smith RN, Tan CD, Wallace WD, Mengel M. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*. 2014;14(2):272-83.
10. Renders L, Heemann U. Chronic renal allograft damage after transplantation: what are the reasons, what can we do? *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(6):634-9.
11. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, Van Arendonk KJ, Stegall MD, Jordan SC, Oberholzer J, Dunn TB, Ratner LE, Kapur S, Pelletier RP, Roberts JP, Melcher ML, Singh P, Sudan DL, Posner MP, El-Amm JM, Shapiro R, Cooper M, Lipkowitz GS, Rees MA, Marsh CL, Sankari BR, Gerber DA, Nelson PW, Wellen J, Bozorgzadeh A, Gaber AO, Montgomery RA, Segev DL. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*. 2016;374(10):940-50.
12. Lo P, Sharma A, Craig JC, Wyburn K, Lim W, Chapman JR, Palmer SC, Strippoli GF, Wong G. Preconditioning Therapy in ABO-Incompatible Living Kidney

- Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2016;100(4):933-42.
13. Türk T R WO, Zeier M. KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern Deutsche Übersetzung. *Nephrologie*. 2010(DOI 10.1007/s11560-009-0369-6):94- 107.
14. Kauke T, Klimaschewski S, Schoenermarck U, Fischereeder M, Dick A, Guba M, Stangl M, Werner J, Meiser B, Habicht A. Outcome after Desensitization in HLA or ABO-Incompatible Kidney Transplant Recipients: A Single Center Experience. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146075.
15. Masutani K, Tsuchimoto A, Kurihara K, Okabe Y, Kitada H, Okumi M, Tanabe K, Nakamura M, Kitazono T, Tsuruya K, Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation i. Histological Analysis in ABO-Compatible and ABO-Incompatible Kidney Transplantation by Performance of 3- and 12-Month Protocol Biopsies. *Transplantation*. 2017;101(6):1416-22.
16. Bamoulid J, Staeck O, Halleck F, Khadzhynov D, Brakemeier S, Durr M, Budde K. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. *Transpl Int*. 2015;28(8):891-900.
17. Vincenti F. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2600-1.
18. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, Kramer S, Fischer W, Gschaidmeier H, Pietruck F, Investigators ZS. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9768):837-47.
19. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blancho G, Lang P, Grinyo J, Halloran PF, Solez K, Hagerty D, Levy E, Zhou W, Natarajan K, Charpentier B. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2005;353(8):770-81.
20. Gaston RS. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reflections on an evolving paradigm. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(12):2029-34.
21. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, Oyen O, Viljoen HG, Filipitsev P, Sadek S, Li Y, Cretin N, Budde K, Group RBS. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2521-30.
24. Vincenti F, Dritselis A, Kirkpatrick P. Belatacept. *Nature reviews Drug discovery*. 2011;10(9):655-6.
25. Wekerle T. T Cell Subsets Predicting Belatacept-Resistant Rejection: Finding the Root Where the Trouble Starts. *Am J Transplant*. 2017;17(9):2235-7.

26. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, Massari P, Mondragon-Ramirez GA, Agarwal M, Di Russo G, Lin CS, Garg P, Larsen CP. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant.* 2010;10(3):535-46.
27. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, Lang P, Urrea EM, Massari P, Mondragon-Ramirez G, Reyes-Acevedo R, Rice K, Rostaing L, Steinberg S, Xing J, Agarwal M, Harler MB, Charpentier B. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2012;12(1):210-7.
28. Durrbach A, Pestana JM, Florman S, Del Carmen Rial M, Rostaing L, Kuypers D, Matas A, Wekerle T, Polinsky M, Meier-Kriesche HU, Munier S, Grinyo JM. 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.* 2016;16(11):3192-201.
29. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, Rial Mdel C, Florman S, Block A, Di Russo G, Xing J, Garg P, Grinyo J. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant.* 2010;10(3):547-57.
30. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaithe L, Moal MC, Mondragon-Ramirez GA, Kothari J, Polinsky MS, Meier-Kriesche HU, Munier S, Larsen CP. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2016;374(4):333-43.
31. Brakemeier S. Klinische Nachsorge Nach Nierentransplantation - Risikofaktoren Für Einen Späten Transplantatverlust [Postdoctoral Thesis]: Charité Universitätsmedizin Berlin; 2018.
32. Cohen JB, Eddinger KC, Forde KA, Abt PL, Sawinski D. Belatacept Compared With Tacrolimus for Kidney Transplantation: A Propensity Score Matched Cohort Study. *Transplantation.* 2017;101(10):2582-9.
33. de Graav GN, Baan CC, Clahsen-van Groningen MC, Kraaijeveld R, Dieterich M, Verschoor W, von der Thusen JH, Roelen DL, Cadogan M, van de Wetering J, van Rosmalen J, Weimar W, Hesselink DA. A Randomized Controlled Clinical Trial Comparing Belatacept With Tacrolimus After De Novo Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2017;101(10):2571-81.
34. Brakemeier S, Kannenkeril D, Durr M, Braun T, Bachmann F, Schmidt D, Wiesener M, Budde K. Experience with belatacept rescue therapy in kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2016;29(11):1184-95.
35. Badell IR, Karadkhele GM, Vasanth P, Farris AB, 3rd, Robertson JM, Larsen CP. Abatacept as rescue immunosuppression after calcineurin inhibitor treatment failure in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2019.

36. Darres A, Ulloa C, Brakemeier S, Garrouste C, Bestard O, Del Bello A, Sberro Soussan R, Durr M, Budde K, Legendre C, Kamar N. Conversion to belatacept in maintenance kidney-transplant patients: A retrospective multicenter European study. *Transplantation*. 2018.
37. Durr M, Lachmann N, Zukunft B, Schmidt D, Budde K, Brakemeier S. Late Conversion to Belatacept After Kidney Transplantation: Outcome and Prognostic Factors. *Transplant Proc*. 2017;49(8):1747-56 e1.
38. Rostaing L, Massari P, Garcia VD, Mancilla-Urrea E, Nainan G, del Carmen Rial M, Steinberg S, Vincenti F, Shi R, Di Russo G, Thomas D, Grinyo J. 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*. 2011;6(2):430-9.
39. Green M, Michaels MG. Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 3:41-54; quiz
40. Dunn DL. Hazardous crossing: immunosuppression and nosocomial infections in solid organ transplant recipients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2001;2(2):103-10; discussion 10-2.
41. Martin-Gandul C, Mueller NJ, Pascual M, Manuel O. The Impact of Infection on Chronic Allograft Dysfunction and Allograft Survival After Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2015;15(12):3024-40.
42. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601-14.
43. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(6):1758-74.
44. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(4):848-55.
45. Bamoulid J, Courivaud C, Coaquette A, Crepin T, Carron C, Gaiffe E, Roubiou C, Rebibou JM, Ducloux D. Late Persistent Positive EBV Viral Load and Risk of Solid Cancer in Kidney Transplant Patients. *Transplantation*. 2017;101(6):1473-8.
46. Kuo PC, Dafoe DC, Alfrey EJ, Sibley RK, Scandling JD. Posttransplant lymphoproliferative disorders and Epstein-Barr virus prophylaxis. *Transplantation*. 1995;59(1):135-8.
47. Green M, Michaels M. G. Epstein–Barr Virus Infection and Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *American Journal of Transplantation*. 2013;13:41–54.
48. Bamoulid J, Courivaud C, Coaquette A, Chalopin JM, Gaiffe E, Saas P, Ducloux D. Subclinical Epstein-Barr virus viremia among adult renal transplant recipients: incidence and consequences. *Am J Transplant*. 2013;13(3):656-62.

49. Morton M, Coupes B, Roberts SA, Johnson SL, Klapper PE, Valley PJ, Picton ML. Epstein-Barr virus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2014;14(7):1619-29.
50. Rissling O, Naik M, Brakemeier S, Schmidt D, Staeck O, Hohberger A, Neumayer HH, Budde K. High frequency of valganciclovir underdosing for cytomegalovirus prophylaxis after renal transplantation. *Clin Kidney J.* 2018;11(4):564-73.
51. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 3:24-40; quiz
52. Brennan DC, Legendre C, Patel D, Mange K, Wiland A, McCague K, Shihab FS. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2453-62.
53. Gonzalez S, Escobar-Serna DP, Suarez O, Benavides X, Escobar-Serna JF, Lozano E. BK Virus Nephropathy in Kidney Transplantation: An Approach Proposal and Update on Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Transplant Proc.* 2015;47(6):1777-85.
54. Jamboti JS. BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(8):647-54.
55. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, Zhu YR, Bresnahan BA, Cohen EP. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2005;68(4):1834-9.
56. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, Steiger J. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2002;347(7):488-96.
57. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, Pikiš A, Razonable RR, Miller V, Griffiths PD, Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development F. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):87-91.
58. Vigil D, Konstantinov NK, Barry M, Harford AM, Servilla KS, Kim YH, Sun Y, Ganta K, Tzamaloukas AH. BK nephropathy in the native kidneys of patients with organ transplants: Clinical spectrum of BK infection. *World J Transplant.* 2016;6(3):472-504.
59. Jahdali S, Al Oudah N, Alsaad KO, Kfoury H, Qurashi S, Al Sayyari A. Biopsy-Proven BK Virus-Associated Nephropathy: Clinico-Pathologic Correlations. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(3):289-94.
60. Ravindra L Mehta JAK, Sudhier V SHah, Bruce A Molitoris, Claudio Ronco, David G Warnock, Adeera Levin and the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31(doi:10.1186/cc5713).

61. Schwandt A, Denkinger M, Fasching P, Pfeifer M, Wagner C, Weiland J, Zeyfang A, Holl RW. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31(9):1376-83.
62. Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. *Int J Nurs Stud*. 2015;52(1):5-9.
63. Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1:e36-8.
64. Bassil N, Rostaing L, Mengelle C, Kallab S, Esposito L, Guitard J, Cardeau-Desangles I, Weclawiak H, Izopet J, Kamar N. Prospective monitoring of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, BK virus, and JC virus infections on belatacept therapy after a kidney transplant. *Exp Clin Transplant*. 2014;12(3):212-9.
65. Martinez OM, Krams SM. The Immune Response to Epstein Barr Virus and Implications for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *Transplantation*. 2017;101(9):2009-16.
66. Halleck F, Khadzhynov D, Schrezenmeier E, Lehner L, Budde K, Staeck O. Prolonged Low-Dose Prophylaxis With Valganciclovir in Cytomegalovirus-Negative Recipients of Kidney Transplants From Cytomegalovirus-Positive Donors Allows Seroconversion and Prevents Cytomegalovirus Disease. *Transplant Proc*. 2017;49(10):2280-4.
67. Vincenti F, Budde K, Merville P, Shihab F, Peddi VR, Shah M, Wyburn K, Cassuto-Viguier E, Weidemann A, Lee M, Flegel T, Erdman J, Wang X, Lademacher C. A randomized, phase 2 study of ASP0113, a DNA-based vaccine, for the prevention of CMV in CMV-seronegative kidney transplant recipients receiving a kidney from a CMV-seropositive donor. *Am J Transplant*. 2018.
68. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmesaeth J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2006;82(2 Suppl):S15-7.
69. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, McMullan C, Gabardi S, Akl EA, Azzi JR. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1321-36.
70. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(2):503-28.

71. Knoll GA, Humar A, Fergusson D, Johnston O, House AA, Kim SJ, Ramsay T, Chasse M, Pang X, Zaltzman J, Cockfield S, Cantarovich M, Karpinski M, Lebel L, Gill JS. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(20):2106-14.
72. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75(8):1291-5.
73. Lopez-Oliva MO, Flores J, Madero R, Escuin F, Santana MJ, Bellon T, Selgas R, Jimenez C. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. *Nefrologia*. 2017;37(5):515-25.
74. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Gaston RS, Wadstrom J, Kaplan B. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource. *Am J Transplant*. 2005;5(7):1725-30.
75. Lollinga WT, Rurenga-Gard L, van Doesum W, van Bergen R, Diepstra A, Vonk JM, Riezebos-Brilman A, Niesters HGM, van Son WJ, van den Born J, Sanders JS. High human cytomegalovirus DNAemia early post-transplantation associates with irreversible and progressive loss of renal function - a retrospective study. *Transpl Int*. 2017;30(8):817-26.
76. Espinosa J, Herr F, Tharp G, Bosinger S, Song M, Farris AB, 3rd, George R, Cheeseman J, Stempora L, Townsend R, Durrbach A, Kirk AD. CD57(+) CD4 T Cells Underlie Belatacept-Resistant Allograft Rejection. *Am J Transplant*. 2016;16(4):1102-12.
77. Weikert BC, Blumberg EA. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 2:S76-86.
78. Alter M, Satzger I, Schrem H, Kaltenborn A, Kapp A, Gutzmer R. Non-melanoma skin cancer is reduced after switch of immunosuppression to mTOR-inhibitors in organ transplant recipients. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(6):480-8.
79. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, Barsoum R, Bernasconi C, Blydt-Hansen TD, Ekberg H, Felipe CR, Firth J, Gallon L, Gelens M, Glotz D, Gossmann J, Guba M, Morsy AA, Salgo R, Scheuermann EH, Tedesco-Silva H, Vitko S, Watson C, Fergusson DA. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014;349:g6679.
80. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyo JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF, Study EL-S. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2562-75.

Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna Dornig geb. Ruttloff, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Replikation von Epstein-Barr-Virus, Cytomegalievirus und Humanem Polyomavirus bei Patienten nach Nierentransplantation unter Immunsuppression mit Belatacept selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Lebenslauf

Danksagung

Mein Dank gilt zuerst meiner Doktormutter Frau PD Dr. Susanne Brakemeier, die mich von Beginn an unterstützte, mir das spannende Thema zur Verfügung stellte, geduldig und sehr ausdauernd alle meine Fragen beantwortete und mich mit anregenden Gesprächen für die Transplantationsmedizin begeistern konnte.

Ich danke weiterhin Herrn Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt für die Unterstützung und dass ich am Institut für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Charité unter seiner Leitung promovieren durfte.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Klemens Budde für seine Unterstützung und für die Bereitstellung meines Promotionsthemas.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Jörg Hofmann für das wissenschaftliche Gespräch und die Beantwortung meiner Fragen zur Messmethodik der PCR-Analyse der untersuchten Viren und serologischen Messung im Labor Berlin.

Weiterhin danke ich Herrn Dipl.-Inf. Danilo Schmidt für die Hilfe bei der Erstellung der Kontrollgruppe.

Weiterhin möchte ich dem Team der Transplantationsambulanz der Charité danken für die Unterstützung während der Zeit der Datenerhebung.

Ich danke Herrn Dr. Jamal Bamouid für die wissenschaftliche Korrespondenz.

Ein großer Dank geht auch an das Team des Instituts für Biometrie klinische Epidemiologie der Charité, das mich während der statistischen Auswertung unterstützte.

Weiterhin und ganz ausdrücklich danke ich meiner Mit-Doktorandin Alexandra Blaschitz für den wissenschaftlichen Austausch, die viele gemeinsame Zeit während der Datenerhebung, das geduldige und mehrmalige Korrekturlesen und die Anregungen zur Verbesserung während der gesamten Zeit.

Steffi Simon, Christina Simon, Christina Hedderich, Andreas Ruttloff und Mathias Dornig danke ich für die Korrekturen.

Außerdem danke ich meiner Familie und meinen Freundinnen und Freunden für die Unterstützung während der gesamten Zeit.