

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

Effekte von Belatacept und Cyclosporin A
auf den zentralen Blutdruck und die arterielle Funktion
nierentransplantierter Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Steltzer

aus Langenhagen

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Zusammenfassung | 1 |
| 2 | Abstract | 3 |
| 3 | Einleitung | 5 |
| 3.1 | Nierentransplantation und kardiovaskuläre Erkrankungen | 5 |
| 3.2 | Cyclosporin A in der Nierentransplantation | 6 |
| 3.3 | Belatacept in der Nierentransplantation..... | 8 |
| 3.4 | Physiologie und Pathophysiologie des arteriellen Systems..... | 11 |
| 3.4.1 | Funktion und Aufbau des arteriellen Gefäßsystems | 11 |
| 3.4.2 | Pulswellengeschwindigkeit und -reflexion..... | 12 |
| 3.4.3 | Arterielle Gefäßsteifigkeit und ihre Messung | 16 |
| 3.5 | Fragestellung und Zielsetzung | 18 |
| 4 | Patienten und Methoden | 20 |
| 4.1 | Patientengruppen und Protokoll | 20 |
| 4.2 | Durchführung der Messungen | 22 |
| 4.2.1 | Rahmenbedingungen..... | 22 |
| 4.2.2 | Messung der arteriellen Funktion und des zentralen Blutdrucks..... | 22 |
| 4.3 | Statistische Auswertung | 26 |
| 5 | Ergebnisse | 27 |
| 5.1 | Epidemiologische Daten | 27 |
| 5.2 | Pulswellengeschwindigkeit und Pulswellenanalyse..... | 32 |
| 6 | Diskussion | 36 |
| 6.1 | Interpretation der Ergebnisse und Einordnung in die Literatur | 36 |
| 6.1.1 | Carotid-radiale Pulswellengeschwindigkeit | 36 |
| 6.1.2 | Zentraler Augmentationsdruck..... | 38 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 6.1.3 | Zentraler Blutdruck..... | 40 |
| 6.1.4 | Metabolisches Risikoprofil, eGFR und Herzfrequenz..... | 42 |
| 6.2 | Belatacept und Tacrolimus | 42 |
| 6.3 | Limitationen und Optimierungsmöglichkeiten | 44 |
| 6.4 | Schlussfolgerung und Ausblick..... | 46 |
| 7 | Abkürzungsverzeichnis..... | 48 |
| 8 | Abbildungs- und Tabellenverzeichnis..... | 50 |
| 8.1 | Abbildungsverzeichnis..... | 50 |
| 8.2 | Tabellenverzeichnis..... | 50 |
| 9 | Literaturverzeichnis..... | 51 |
| 10 | Eidesstattliche Versicherung..... | 67 |
| 11 | Lebenslauf | 68 |
| 12 | Publikation und Anteilserklärung..... | 70 |
| 13 | Danksagung | 71 |

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse sind eine häufige und gefürchtete Komplikation nach erfolgreicher Nierentransplantation, die sowohl das Überleben des Patienten als auch die Transplantatfunktion gefährdet. Die arterielle Gefäßsteifigkeit, deren Ausmaß mit dem Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen korreliert, schreitet nach der Nierentransplantation weiter voran. Das Immunsuppressivum Cyclosporin A trägt mit seinem ungünstigen kardiovaskulären und metabolischen Nebenwirkungsprofil zur Verschlechterung der Arterienfunktion und zur hohen Prävalenz kardiovaskulärer Folgeerkrankungen bei. Belatacept, ein 2011 zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation zugelassenes rekombinantes Fusionsprotein, zeigte in seinen Zulassungsstudien im Vergleich mit Cyclosporin A neben einer besseren Konservierung der Transplantatfunktion auch ein vorteilhaftes kardiovaskuläres und metabolisches Nebenwirkungsprofil. Die vorliegende Studie vergleicht erstmals die Auswirkungen dieser beiden Substanzen auf die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) als Marker für arterielle Steifigkeit, den zentralen Augmentationsdruck (AP) und den zentralen Blutdruck nierentransplantierten Patienten, die bei Erhöhung starke Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse darstellen.

Patienten und Methoden: In der vorliegenden Querschnittstudie wurde bei 46 nierentransplantierten Patienten mit stabiler Transplantatfunktion mithilfe des SphygmoCor CVMS-Gerätes (AtCor Medical, Sydney, Australien) mittels Pulswellenanalyse (PWA) der zentrale AP und der zentrale Blutdruck sowie die carotid-radiale PWV gemessen. Jeweils 23 Patienten nahmen Cyclosporin A bzw. Belatacept als Dauertherapie zur Immunsuppression ein. Es erfolgte ein Matching der Patientengruppen in Bezug auf Alter, Body-Mass-Index, Zeit an der Hämodialyse und Zeit seit der Transplantation. Die Messungen wurden mindestens 20 und im Median 81 Monate nach der Transplantation durchgeführt.

Ergebnisse: Der zentrale Augmentationsdruck war signifikant höher in der Cyclosporin-Gruppe (12,7 gegenüber 7,3 mmHg in der Belatacept-Gruppe; $p=0,048$). Die carotid-

radiale PWV zeigte sich identisch in beiden Patientengruppen (8,8 m/s; $p=0,78$). Der zentrale systolische Blutdruck war höher in der Cyclosporin-Gruppe, jedoch erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz (125,5 gegenüber 114,3 mmHg; $p=0,22$). Der zentrale diastolische Blutdruck zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Cyclosporin- und Belatacept-Patienten (77,3 gegenüber 74,7 mmHg; $p=0,78$). Die Herzfrequenz war signifikant höher in der Belatacept-Gruppe (71,7 gegenüber 62,3 Schlägen pro Minute).

Schlussfolgerung: Die immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A im Vergleich zu der mit Belatacept ist nach im Median 81 Monaten der Einnahme nicht mit einer höheren PWV assoziiert. Sie führt jedoch zu einem signifikant höheren zentralen Augmentationsdruck, einem starken und unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor, und zu einer vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikanten Erhöhung des zentralen systolischen Drucks, ebenfalls ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Zur genaueren Beantwortung der Frage, ob das vorteilhafte metabolische und kardiovaskuläre Nebenwirkungsprofil von Belatacept gegenüber den klassischen Immunsuppressiva wie Cyclosporin A zu einer geringeren kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führt, sind weitere Studien mit größeren Patientengruppen über einen längeren Beobachtungszeitraum notwendig.

2 Abstract

Background: Cardiovascular disease and cardiovascular events are a common complication after successful renal transplantation, threatening both survival of the patient and graft function. Arterial stiffness progresses after kidney transplantation and its extent correlates with the risk of cardiovascular complications. The immunosuppressive drug cyclosporine A contributes with its unfavorable cardiovascular and metabolic side effect profile to the deterioration of arterial function and the high prevalence of cardiovascular disease. Belatacept, a recombinant fusion protein that was approved in 2011 for the prophylaxis of organ rejection after renal transplantation, demonstrated in its approval studies in addition to a better preservation of the graft function a favorable cardiovascular and metabolic side effect profile compared to cyclosporine A. The present study compares for the first time the effects of these two substances on pulse wave velocity (PWV) as a marker for arterial stiffness, central augmentation pressure (AP) and central blood pressure of renal transplant recipients, which are strong risk factors for cardiovascular disease and cardiovascular events.

Patients and methods: In the present cross-sectional study, the SphygmoCor CVMS device (AtCor Medical, Sydney, Australia) was used to obtain central AP and central blood pressure by means of pulse wave analysis (PWA) as well as carotid-radial PWV in 46 renal transplant recipients with stable graft function. 23 patients were taking cyclosporine A and 23 patients were taking belatacept as maintenance therapy for immunosuppression. Patient groups were matched for age, body mass index, time on hemodialysis and time since transplantation. The measurements were performed after a minimum of 20 and a median follow-up of 81 months after transplantation.

Results: Central augmentation pressure was significantly higher in patients taking cyclosporine A (12.7 versus 7.3 mmHg in patients taking belatacept; $p=0.048$). Carotid-radial PWV did not differ in the two groups (8.8 m/s; $p=0.78$). Central systolic blood pressure was higher in the cyclosporine A group, however, this difference did not reach statistical significance (125.5 versus 114.3 mmHg; $p=0.22$). Central diastolic blood pressure showed no significant difference between patients on cyclosporine A and

those on belatacept (77.3 versus 74.7 mmHg; $p=0.78$). Heart rate was significantly higher in the belatacept group (71.7 versus 62.3 beats per minute).

Conclusion: A median of 81 months after transplantation, immunosuppressive therapy with cyclosporine A is not associated with a higher PWV compared to belatacept. However, it is associated with a significantly higher central augmentation pressure, a strong and independent cardiovascular risk factor, and with a non-significant (presumably due to the small sample size) increase in central systolic pressure, also a cardiovascular risk factor. To give a more precise answer to the question of whether the favorable metabolic and cardiovascular side-effect profile of belatacept compared to classical immunosuppressive drugs like cyclosporine A leads to lower cardiovascular morbidity and mortality, further studies with larger sample sizes over a longer observation period are needed.

3 Einleitung

Im Folgenden wird zunächst die große Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen für die Nierentransplantationsmedizin erläutert, dann werden die beiden für die vorliegende Studie relevanten Immunsuppressiva Cyclosporin A und Belatacept vorgestellt. Anschließend folgt eine Einführung in die Physiologie und Pathophysiologie des arteriellen Gefäßsystems mit der Vorstellung der relevanten Marker für arterielle Gefäßsteifigkeit. Zuletzt erfolgt die Darlegung von Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit.

3.1 Nierentransplantation und kardiovaskuläre Erkrankungen

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, deren Organdysfunktion dauerhaft durch eine Dialyse kompensiert werden muss, haben ein hohes Risiko, im Laufe ihrer Behandlung an einer kardiovaskulären Erkrankung zu erkranken und zu versterben.¹⁻³ Die Nierentransplantation ist heute die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit der terminalen Niereninsuffizienz, denn sie senkt das Sterberisiko des Patienten und erhöht seine Lebensqualität erheblich.^{4, 5} Bereits wenige Monate nach der Transplantation lässt sich eine Verbesserung der Gefäßfunktion anhand der Marker für arterielle Steifigkeit nachweisen,⁶⁻¹¹ auch der arterielle Blutdruck,¹² die Biomarker für endotheliale Dysfunktion sowie die Fettwerte zeigen sich verbessert im Vergleich zu Patienten mit regelmäßiger Hämodialyse-Behandlung.^{7, 8} Obwohl das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen durch die Nierentransplantation im Vergleich zu Dialysepatienten gesenkt werden kann, bleibt es weiterhin deutlich erhöht gegenüber der Allgemeinbevölkerung.¹³ Trotz der positiven Auswirkungen der Transplantation und der kurzfristigen Verbesserung der Gefäßfunktion schreitet die Versteifung der Gefäße selbst bei stabiler Transplantatfunktion überdurchschnittlich schnell voran,¹⁴⁻¹⁶ Verbeke et al. fanden einen Unterschied im „vaskulären Alter“ von über zehn Jahren zwischen Nierentransplantierten und gesunden Kontrollpersonen.¹⁷ Von den Patienten, die mit funktionierendem Transplantat versterben, stirbt mit 36 Prozent der größte Teil an den Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen,¹⁸ ischämische Herzerkrankungen treten bis zu zwanzig Jahre früher auf als in der Normalbevölkerung.¹⁹ Fünfzehn Jahre nach der Transplantation sind weniger als 50 Prozent der Patienten frei von kardiovaskulären

Erkrankungen,²⁰ 23 Prozent leiden an einer ischämischen Herzerkrankung und 15 Prozent haben bereits ein gravierendes kardiovaskuläres Ereignis erlebt.¹³ Anhand dieser Zahlen wird deutlich sichtbar, dass das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bei nierentransplantierten Patienten ein bedeutendes Problem ist, welches das Überleben von Patient und Transplantat gefährdet. Es ist daher von enormer Wichtigkeit, das Risiko für diese Komplikation in der Betreuung nierentransplanterter Patienten zu senken.

3.2 Cyclosporin A in der Nierentransplantation

Calcineurin, eine Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinphosphatase, dephosphoryliert Transkriptionsfaktoren in aktivierten T-Lymphozyten (NFATS: Nuclear Factors of Activated T-Lymphocytes) und ermöglicht ihnen so die Translokation in den Zellkern.^{21,}
²² Cyclosporin A, ein Calcineurin-Inhibitor, bindet im Komplex mit Cyclophilin A an Calcineurin und inhibiert die Dephosphorylierung der NFATS und somit die Transkription der für die Immunantwort erforderlichen Gene.^{23, 24} Die Substanz wurde in den siebziger Jahren in einem Labor des Unternehmens Sandoz erstmals aus *Cylindrocarpum lucidum* (Booth) und *Tolypocladium inflatum* (Gams) isoliert und untersucht.^{23, 25} Erste Experimente an Nagetieren zeigten die starke immunsuppressive Wirkung, die zusammen mit der verhältnismäßig gering ausgeprägten Myelotoxizität die Hoffnung auf ein effektives Immunsuppressivum mit günstigerem Nebenwirkungsprofil als die zu dieser Zeit erhältlichen Substanzen weckte.²⁵ Erste klinische Studien zum Einsatz von Cyclosporin A nach Nierentransplantation wurden 1978 und 1979 veröffentlicht.^{26, 27} In einer großen europäischen Studie aus dem Jahr 1983 war die 1-Jahres-Überlebensrate unter alleiniger Therapie mit Cyclosporin A signifikant besser als unter der damaligen Standardtherapie mit Azathioprin und Kortikosteroiden (72 gegenüber 52 Prozent), dies gab den Ausschlag zur Akzeptanz von Cyclosporin A als Immunsuppressivum der ersten Wahl nach Organtransplantation in Europa.²⁸ Danach war das Medikament über viele Jahre hinweg unangefochten die tragende Säule der immunsuppressiven Therapie in der Transplantationsmedizin. Die verbesserte 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate unter Cyclosporin-Therapie wurde vor allem durch eine Halbierung der Raten akuter Abstoßungsreaktionen erreicht.²⁹

Im Laufe der Zeit zeigte sich jedoch keine adäquate Verbesserung des Langzeitüberlebens der Transplantierten, das Medikament wurde den enthusiastischen Prognosen nicht gerecht.²⁹⁻³¹ Dieses Phänomen wird größtenteils den – entgegen der anfänglichen Hoffnung zahlreichen – nichtimmunologischen Nebenwirkungen von Cyclosporin A zugesprochen. Als wichtigster Faktor für die Limitation des Transplantatüberlebens gilt seine Nephrotoxizität. In den ersten Tierversuchen unentdeckt, fiel sie bereits in den ersten klinischen Studien durch das Auftreten primärer Anurie und erhöhter Kreatinin- und Harnstoffwerte im Serum auf.²⁶⁻²⁸ Besonders deutlich wird die Nephrotoxizität von Cyclosporin A durch die messbare Verschlechterung der Nierenfunktion von Patienten, die das Medikament nach Transplantation eines anderen Organs einnehmen, beispielsweise Empfänger von Leber-, Herz- oder Knochenmarkstransplantaten.^{32, 33} Die im ersten Jahr der Einnahme auftretenden Veränderungen sind eher hämodynamisch bedingt und damit potenziell reversibel, während die später auftretende, irreversible Einschränkung der Nierenfunktion auf charakteristische strukturelle Veränderungen im Transplantat zurückgeführt wird.³⁴ Nankivell et al. fanden in einer großen prospektiven Studie mit regelmäßigen Kontrollbiopsien der Nierentransplantate charakteristische Läsionen nach fünf Jahren in 67 Prozent und nach zehn Jahren in 100 Prozent der Biopsate.³⁵ Aus diesen Ergebnissen zogen sie den Schluss, dass Cyclosporin A als Langzeitmedikation zur Immunsuppression nach Nierentransplantation ungeeignet sei.

Doch nicht nur die Nephrotoxizität beeinträchtigt das Überleben von Transplantat und Empfänger, ein weiteres gravierendes Problem sind die kardiovaskulären und metabolischen Nebenwirkungen. So ist die Behandlung mit Cyclosporin A eine der führenden Ursachen der arteriellen Hypertonie,^{36, 37} die nach Nierentransplantation sehr häufig auftritt und einen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen in dieser Patientengruppe darstellt.^{19, 38} Außerdem scheint Cyclosporin A den Lipidstoffwechsel negativ zu beeinflussen, auch erhöhte Lipidwerte sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.^{13, 39} Zusätzlich trägt die auch Nephrotoxizität von Cyclosporin A zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei, da eine schlechte Nierenfunktion nach Nierentransplantation mit einer starken Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität einhergeht.^{40, 41}

Die Arterienfunktion frisch nierentransplantierte Patienten verbessert sich zwar wenige Wochen nach der Transplantation, diese Verbesserung ist aber nur vorübergehend und kehrt nach nur drei Monaten zurück zu den Ausgangswerten.⁴² Westhoff et al. stellten in einer Studie zur Veränderung der Arterienfunktion nach erfolgreicher Nierentransplantation die Vermutung auf, dass die subakuten vasoaktiven Effekte der Calcineurin-Inhibitoren die vorteilhafte Wirkung der verbesserten Nierenfunktion auf das Gefäßsystem rasch wieder aufheben. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Cyclosporin A zwar einerseits das Transplantatüberleben auf kurze Sicht verbessert hat, andererseits aber mit seinen starken Nebenwirkungen vor allem auf Nierenfunktion und Gefäßsystem selber zu Transplantatdysfunktion und oft tödlich verlaufenden kardiovaskulären Erkrankungen beiträgt und langfristig das Überleben von Transplantat und Transplantiertem gefährdet. Dieser Umstand führte zu einer Vielzahl an Versuchen, die Toxizität der Calcineurin-Inhibitoren durch Dosisreduktion oder Ersetzen durch andere Stoffe zu reduzieren oder zu umgehen.⁴³ Angesichts der nur teilweise zufriedenstellenden Ergebnisse ist die Suche nach neuen Immunsuppressiva ohne derart schädliche Nebenwirkungen immer mehr in den Fokus gerückt.

3.3 Belatacept in der Nierentransplantation

Die zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen von Cyclosporin A und anderen etablierten Immunsuppressiva reduzieren sowohl die Lebensqualität als auch das Überleben der Transplantierten und verhindern bessere Langzeitergebnisse. Dies führte zu einer angestregten Suche nach neuen, besseren Substanzen, die effektiv Abstoßungsreaktionen unterdrücken können und dabei möglichst wenige nichtimmunologische Nebenwirkungen aufweisen. Eine vielversprechende Alternative stellt das Eingreifen in die für die T-Zell-Aktivierung notwendigen kostimulatorischen Signalwege dar, da sie in ihrer Verbreitung einigermaßen auf das Immunsystem beschränkt sind.⁴⁴ Cluster of Differentiation 28 (CD28), das effektivste der kostimulatorischen Moleküle, wird von T-Lymphozyten exprimiert und bindet CD80 (B7-1) und CD86 (B7-2) auf antigenpräsentierenden Zellen.⁴⁵ Sein Gegenspieler, CTLA-4 (Cytotoxic Lymphocyte Antigen 4, CD152), bindet die gleichen Moleküle mit zehn- bis zwanzigfach höherer Affinität und ist ein potenter Inhibitor der T-Zell-

Antwort.⁴⁴ Wenn der T-Lymphozyt nach Antigenkontakt keine Kostimulation erhält, geht er in Apoptose oder wird unempfindlich für eine spätere, angemessene Stimulation (Anergie).⁴⁶ Belatacept (LEA20Y), ein selektiver Kostimulationsblocker, ist ein lösliches, rekombinantes Ig-Fusionsprotein, das die modifizierte extrazelluläre Einheit von CTLA-4 mit dem Fc-Teil des humanen IgG1 kombiniert. Es verhindert die Stimulation von CD28 und damit die T-Zell-Aktivierung durch Antagonisierung von CD80 und CD86 auf antigenpräsentierenden Zellen.^{47, 48}

Belatacept, entwickelt von Bristol-Myers Squibb (New York, USA), erhielt seine Zulassung in Europa im Juni 2011 zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen bei erwachsenen Empfängern eines Nierentransplantats in Kombination mit Mycophenolsäure und Kortikosteroiden.⁴⁹ Als Erhaltungstherapie wird es intravenös in Form einer halbstündigen Infusion im Abstand von vier Wochen appliziert. In einer ersten klinischen Phase-II-Studie mit 218 Nierentransplantierten wurde Belatacept in einem mehr und einem weniger intensiven Regime mit Cyclosporin A verglichen, alle Patienten erhielten außerdem eine Induktionstherapie mit Basiliximab sowie Mycophenolat-Mofetil und Kortikosteroide als Dauertherapie. Es zeigte sich eine vergleichbare Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nach sechs Monaten, ähnliche Patienten- und Transplantatüberlebensraten sowie eine signifikant bessere Nierenfunktion unter beiden Belatacept-Regimes nach zwölf Monaten.⁵⁰ Es folgten die beiden Zulassungsstudien BENEFIT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-Line Immunosuppression Trial) und BENEFIT-EXT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-Line Immunosuppression Trial - Extended Criteria Donors) mit 686 bzw. 578 Patienten über drei Jahre, die die gleichen Therapiestrategien in größerem Maßstab an Empfängern von Standardkriterien-Transplantaten bzw. Transplantaten von Spendern mit erhöhtem Risiko verglichen.^{51, 52} Nach zwölf Monaten fand man bei vergleichbaren Transplantat- und Patientenüberlebensraten eine signifikant bessere Nierenfunktion unter Belatacept-Therapie trotz des häufigeren Auftretens akuter Abstoßungsreaktionen in dieser Patientengruppe, auch fanden sich in den Biopsien der Belatacept-Transplantate weniger strukturelle Schädigung als in jenen der Patienten unter Cyclosporin-Therapie.^{51, 52} Nach zwei bzw. drei Jahren wurde die Überlegenheit von Belatacept in

Bezug auf Erhalt der Nierenfunktion in beiden Studien noch deutlicher, die GFR der Belatacept-Patienten mit Standardkriterien-Transplantaten stieg im Laufe der Zeit um ca. 1 ml/min/1,73 m² pro Jahr an, während die der Cyclosporin-Patienten im gleichen Zeitraum um ca. 2 ml/min/1,73 m² pro Jahr fiel.⁵³⁻⁵⁵ Die Laufzeitverlängerung der Studien auf insgesamt fünf Jahre zeigte, dass die guten Ergebnisse der Immunsuppression mit Belatacept auch über längere Zeit konstant bleiben und die Substanz von den Patienten gut toleriert wird.⁵⁶⁻⁵⁸ Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der mit Belatacept behandelten Patienten war besser als diejenige der mit Cyclosporin A behandelten Patienten.⁵⁹

Belatacept zeigt ein mit Cyclosporin A vergleichbares Sicherheitsprofil, insbesondere gibt es kein höheres Gesamtrisiko für Infektionen oder maligne Tumoren.⁶⁰ Allerdings zeigte sich in den beiden Zulassungsstudien eine erhöhte Inzidenz von transplantationsassoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen unter Belatacept, die vor allem überdurchschnittlich häufig das zentrale Nervensystem betrafen.⁶¹ Durch Vermeiden der Hauptrisikofaktoren (Ebstein-Barr-Virus-Seronegativität zum Zeitpunkt der Transplantation und die Behandlung mit lymphozytendepletierenden Medikamenten) soll das Risiko für diese gravierende Komplikation minimiert werden.⁶¹ Ein großer Vorteil von Belatacept gegenüber etablierten Substanzen ist sein besseres kardiovaskuläres und metabolisches Nebenwirkungsprofil in den Zulassungsstudien. Trotz aggressiverer blutdrucksenkender Therapie bei den Cyclosporin-Patienten hatten Belatacept-Patienten einen signifikant niedrigeren mittleren systolischen und diastolischen Blutdruck.⁶² Die Patienten mit Belatacept-Therapie zeigten außerdem bessere Triglyzerid- und Lipoproteinwerte und entwickelten seltener einen Diabetes mellitus Typ 2 als die mit Cyclosporin-Therapie.⁶² Diese vielversprechenden Ergebnisse wecken die Hoffnung, dass es unter der Erhaltungstherapie mit Belatacept weniger häufig zu kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen kommt, die einen großen Teil der nierentransplantierten Patienten gefährden.

3.4 Physiologie und Pathophysiologie des arteriellen Systems

3.4.1 Funktion und Aufbau des arteriellen Gefäßsystems

Die großen Arterien des menschlichen Körpers kommen vor allem zwei Hauptaufgaben nach; der Weiterleitung des in der Systole vom linken Ventrikel ausgeworfenen Blutvolumens und der Dämpfung der durch die intermittierende Arbeit des Herzens hervorgerufenen Druck- und Volumenschwankungen.⁶³ Die älteste und einfachste Beschreibung der hämodynamischen Vorgänge im arteriellen Gefäßsystem liefert das Windkessel-Modell. Ein Windkessel ist ein invertiertes, luftgefülltes Reservoir in einem ansonsten mit Wasser gefüllten System, das beispielsweise in alten Feuerwehrautos den pulsatischen Auswurf der handbetriebenen Pumpe in einen gleichmäßigen Wasserstrom im sich anschließenden Löschslauch umwandelt.⁶⁴ Durch Betätigen der Pumpe wird Wasser in das luftgefüllte Reservoir befördert, wodurch die Luft komprimiert und der dort herrschende Druck erhöht wird. Der erhöhte Druck presst nun das Wasser gleichmäßig aus dem Reservoir aus der einzigen Öffnung des ansonsten abgeschlossenen Systems, dem Ende des Löschslauches. Der Windkessel repräsentiert die Dämpfungsfunktion und stellt die Aorta dar, der Löschslauch versinnbildlicht die Leitungsfunktion der großen Arterien und das schmale Ende des Schlauches, aus dem das Wasser entweicht, entspricht den peripheren Widerstandsgefäßen.⁶⁵

Das viel zitierte Windkessel-Modell ist jedoch stark vereinfacht und wird den komplexen, exakt aufeinander abgestimmten Funktionen und Eigenschaften des arteriellen Systems nicht gerecht. Dämpfungs- und Leitungsfunktion fallen keinesfalls getrennten Segmenten zu, sondern werden von der Aorta und ihren großen Ästen gemeinsam erfüllt.⁶⁶ Realistischer ist eine grobe Aufteilung des Arterienbaumes in drei anatomische Regionen mit unterschiedlichen Funktionen und unterschiedlichem Aufbau, wobei jedoch der Übergang ein fließender ist.⁶³ Den zentralen, kaliberstarken Arterien vom elastischen Typ, also der Aorta und den großen von ihr abgehenden Arterien, fällt vor allem die Dämpfungsfunktion zu. Sie speichern während der Systole die Hälfte des Schlagvolumens, das dann während der Diastole durch die elastischen Rückstellkräfte in der Arterienwand in die Peripherie gepresst wird.⁶⁷ Dadurch wird ein nahezu kontinuierlicher Blutfluss ermöglicht und ein abrupter Blutdruckabfall nach Schluss der

Aortenklappe verhindert. Die Erhöhung des zentralen diastolischen Blutdrucks erleichtert die Durchblutung der Koronargefäße, die nur in der Diastole erfolgen kann,⁶⁸ außerdem wird der linke Ventrikel entlastet, weil er das Blut in der Systole nicht aus dem Stillstand heraus beschleunigen muss.⁶³ Die Effizienz dieser Dämpfungsfunktion ist in großem Maße abhängig von den elastischen Eigenschaften der großen Arterien. Die Arterien mittleren Kalibers vom muskulären Typ erfüllen vor allem die Leitungsfunktion, sie verteilen das Blut in der Peripherie und können durch Tonusänderung der glatten Muskulatur diese Weiterleitung aktiv modifizieren. Die Arteriolen schließlich versorgen die Organe und Gewebe kontinuierlich mit Blut und können dabei den peripheren Widerstand durch Kaliberänderung beeinflussen.⁶³ Von zentral nach peripher erfolgt eine kontinuierliche Abnahme der Dämpfungs- und entgegengesetzt eine Zunahme der Leitungsfunktion, parallel dazu nehmen Elastizität und Dehnbarkeit der Arterienwand ab, die Arterien werden steifer.⁶⁶

3.4.2 Pulswellengeschwindigkeit und -reflexion

Während des Auswurfs des Herzschlagvolumens in der Systole generiert der linke Ventrikel eine Pulswelle, die sich mit einer definierten Geschwindigkeit, der Pulswellengeschwindigkeit (PWV), unabhängig von der Ausbreitungsgeschwindigkeit des Blutvolumens entlang des Arterienbaumes in die Peripherie ausbreitet.⁶⁹ Die PWV ist dabei vor allem abhängig von den elastischen Eigenschaften der Arterienwand,⁷⁰ dieser Zusammenhang lässt sich mit der Moens-Korteweg-Formel beschreiben:⁷¹

$$\text{PWV [m/s]} = \sqrt{\frac{Eh}{2pR}}$$

- E: Elastizitätsmodul der Arterienwand [N/m²]
- h: Dicke der Arterienwand [m]
- R: Radius der Arterie am Ende der Diastole [m]
- p: Dichte des Blutes [kg/m³]

Aus dieser Formel geht hervor, dass die PWV in einer Arterie (bei gegebener Konstanz von enddiastolischem Durchmesser, Blutdichte und Dicke der Arterienwand) proportional zur Quadratwurzel des Elastizitätsmoduls ist. Da bei steigendem

Elastizitätsmodul die Dehnbarkeit der Arterienwand abnimmt, besteht ein negativer Zusammenhang: Bei Abnahme der Dehnbarkeit steigt die PWV.⁶⁵ So erklärt die von zentral nach peripher abnehmende Dehnbarkeit der Arterienwand die kontinuierliche Zunahme der PWV im menschlichen Gefäßsystem von durchschnittlich 4-6 m/s in der Aorta auf ca. 8-12 m/s in den kleineren Arterien vom muskulären Typ.⁷²

Während der Ausbreitung der vom linken Ventrikel generierten Pulswelle in die Peripherie wird sie an Orten der Impedanzänderung reflektiert, hauptsächlich an den peripheren Widerstandsarteriolen, aber auch an Aufzweigungen von Arterien, bei plötzlichen Kaliberänderungen innerhalb eines Gefäßes oder sprunghafter Änderung der Gefäßelastizität.⁶⁶ Die reflektierten Wellen laufen entgegengesetzt zur ursprünglichen Welle zurück zum Herzen. Ursprüngliche und reflektierte Welle verschmelzen und ergeben eine Pulswelle, deren Form und Größe an jedem Ort des arteriellen Gefäßsystems aufgrund der verschiedenen elastischen Eigenschaften und der jeweiligen Wellenreflexion unterschiedlich und charakteristisch ist. Die in oder oberhalb eines bestimmten Gefäßabschnitts aufgezeichnete Pulswelle ist an jedem Ort des Arterienbaumes und zu jedem Zeitpunkt die Summe aus der ursprünglichen und den reflektierten Wellen.⁶⁹ Abbildung 1 zeigt die schematische Darstellung einer solchen Pulsdruckkurve in der Aorta eines jungen, gesunden Menschen, hier ist die Kurve typischerweise doppelgipflig. Der erste Gipfel (P1) ist die ursprüngliche, durch die Arbeit des linken Ventrikels hervorgerufene Welle, seine Form und Größe ist nur abhängig von den elastischen Eigenschaften der Aorta und wird nicht beeinflusst von der Wellenreflexion.⁶³ Der zweite Gipfel (P2) entsteht durch die Wellenreflexion aus der Peripherie,⁷² seine Charakteristik ist abhängig von komplexen Zusammenhängen wie den elastischen Eigenschaften des gesamten arteriellen Systems, der Geschwindigkeit der Pulswelle und der Distanz zu den großen Reflexionsorten.⁶³ Die Höhendifferenz der beiden systolischen Gipfel (P2-P1) ist die Augmentation (lat. augmentare = erhöhen), sie ist ein Maß für den Einfluss der reflektierten Welle auf den systolischen Blutdruck.⁷³ Die geläufigsten Parameter zur Quantifizierung der Augmentation sind der Augmentationsdruck (AP), also die absolute Höhendifferenz zwischen P2 und P1, und der Augmentationsindex (AIX), der den AP als Anteil des Pulsdrucks angibt:

$$\text{Augmentationsdruck (AP)} = P2 - P1 \text{ [mmHg]}$$

$$\text{Augmentationsindex (AIX)} = \frac{\text{Augmentationsdruck}}{\text{Pulsdruck}} \text{ [%]}$$

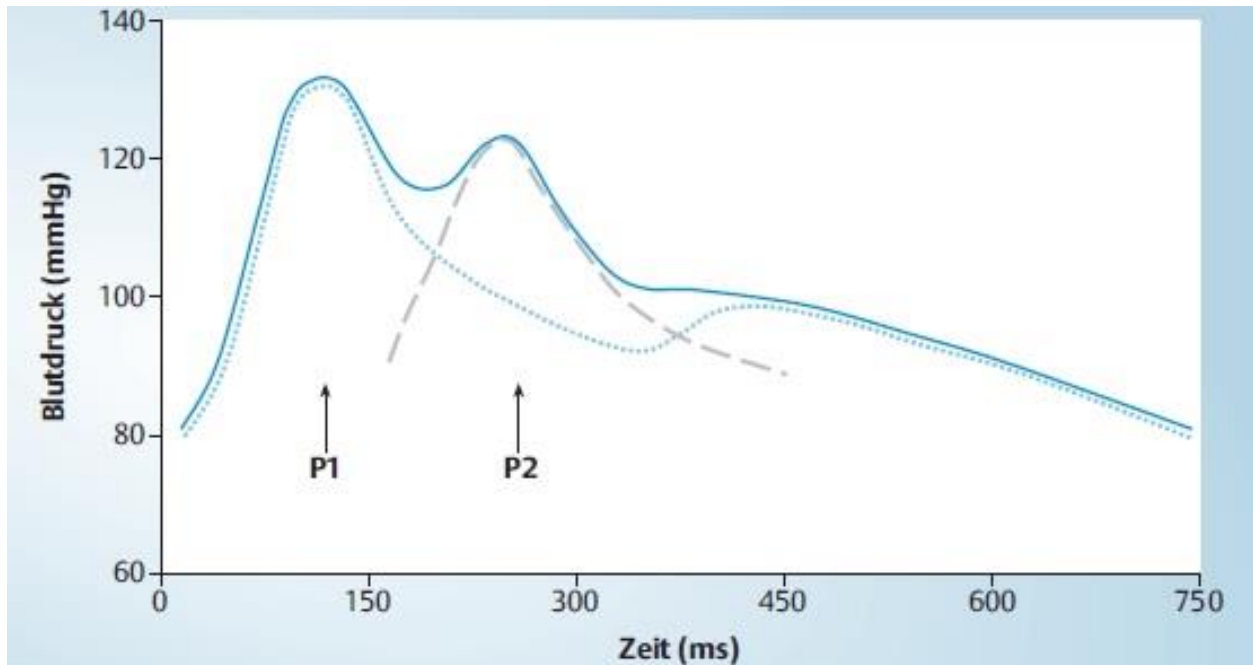


Abbildung 1: Darstellung der aortalen Pulscurve als Ergebnis der Überlagerung von ursprünglicher und reflektierter Welle.⁷² Charakteristisch beim gefäßgesunden Menschen ist die Doppelgipfligkeit. Der erste Gipfel (P1) wird verursacht durch den Auswurf des Schlagvolumens durch den linken Ventrikel, P2 ist das Ergebnis der Wellenreflexion aus der Peripherie.

Beide Parameter (AIX und AP) werden beeinflusst von den Reflexionseigenschaften des distalen Arterienbaumes und von der PWV, also den elastischen Eigenschaften der Arterienwand. Günstig ist eine langsame Ausbreitung der Pulswelle: Bei jungen, gesunden Menschen mit einer hohen Gefäßelastizität und dadurch niedriger PWV erreicht die reflektierte Welle die Aorta ascendens erst zum Ende der Systole, erhöht so den zentralen diastolischen Blutdruck und reduziert den Pulsdruck. Der erste Gipfel der aortalen Pulscurve ist bereits verstrichen und der AP ist sehr gering oder nimmt negative Werte an (siehe Abbildung 2a).⁶³ Die Erhöhung des zentralen diastolischen Blutdrucks hat einen positiven Einfluss auf die Durchblutung der Koronargefäße, außerdem trägt sie wie die Windkesselfunktion der elastischen Arterien zur Aufrechterhaltung des diastolischen Blutflusses bei.⁶⁷ Die fehlende Erhöhung des

systolischen Blutdrucks ermöglicht dem Herzen ein effizientes und energiesparendes Arbeiten, da der linke Ventrikel nur wenig Druck aufbauen muss, um das Schlagvolumen auszuwerfen.

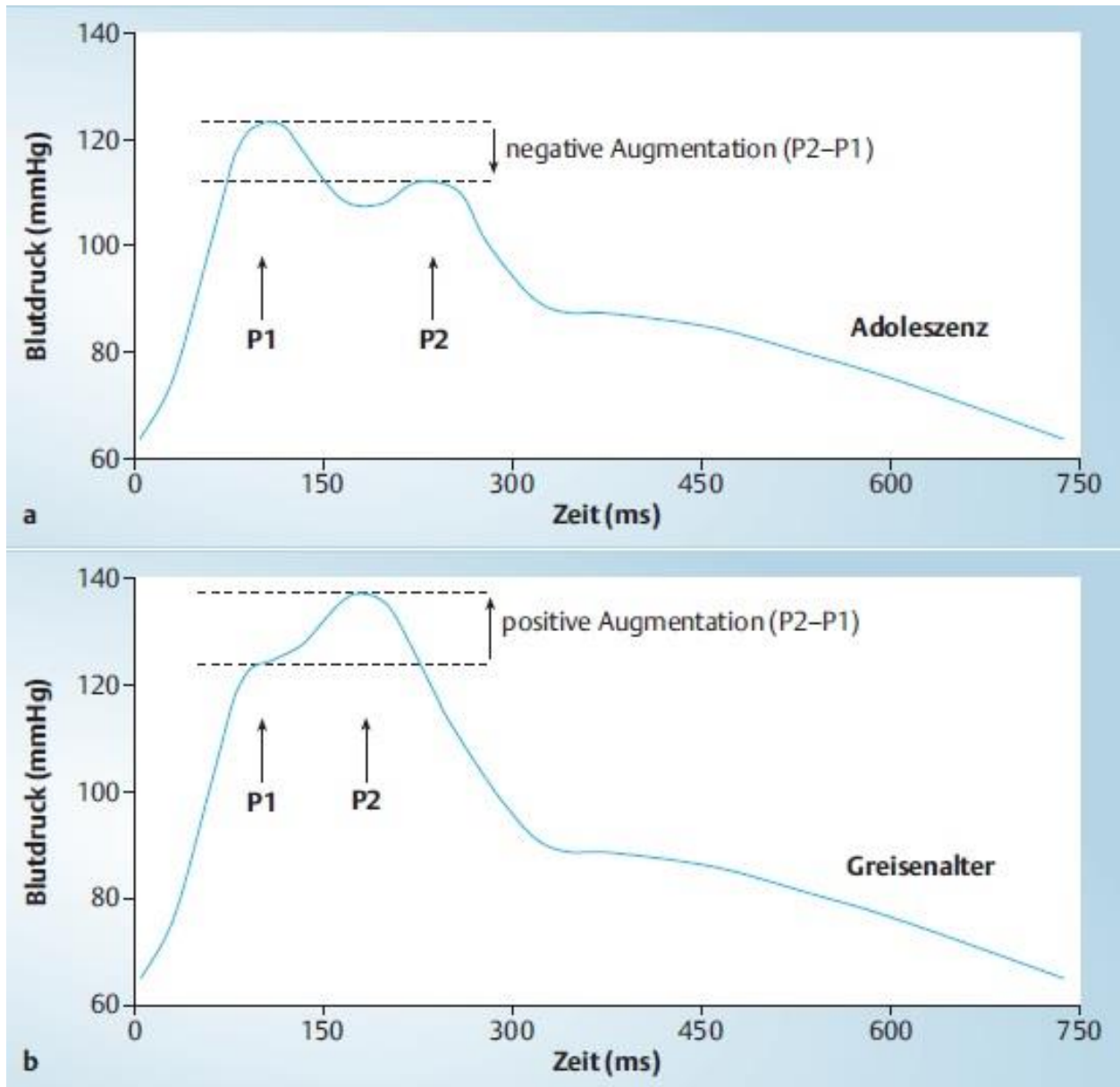


Abbildung 2: Veränderung der aortalen Pulsdruckkurve mit fortschreitender arterieller Steifigkeit.⁷² Beim jungen, gefäßgesunden Menschen (a) ist die durch die reflektierte Welle hervorgerufene zweite Druckspitze (P2) gering, der Augmentationsdruck negativ. Mit durch zunehmendem Alter verstärkte arterielle Steifigkeit (b) steigen sowohl PWV als auch das Ausmaß der Reflexion; die zweite Druckspitze (P2) verlagert sich in die frühe Systole und wächst, wodurch der Augmentationsdruck steigt.

3.4.3 Arterielle Gefäßsteifigkeit und ihre Messung

Die arterielle Steifigkeit (AS) ist ein Oberbegriff für verschiedene strukturelle und funktionelle Eigenschaften des Gefäßsystems.⁷⁴ Die Zunahme der AS zeichnet sich durch einen Verlust der Elastizität der Arterienwand aus. Sie nimmt von zentral nach peripher zu, da umgekehrt die Elastizität der Arterien progredient abnimmt. Einfluss auf die Dehnbarkeit der Arterien haben vor allem zwei extrazelluläre Matrixproteine, Elastin und Kollagen. Mit zunehmendem intravasalen Druck werden vermehrt starre kollagene statt elastische Fasern in der Arterienwand rekrutiert, wodurch die Dehnbarkeit des Gewebes abnimmt.⁷⁵ Das Ausmaß von Elastizität oder Steifigkeit eines Gefäßabschnittes ist also auch druckabhängig. Abgesehen von den lokalen und druckabhängigen Änderungen verändert sich die AS auch durch verschiedene degenerative Prozesse in der Arterienwand im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses und bei verschiedenen Erkrankungen.⁷⁶ Die alters- und krankheitsbedingten Umbauprozesse und die dadurch zunehmende Steifigkeit der großen Arterien beeinträchtigt sowohl die Dämpfungs- als auch die Leitungsfunktion des arteriellen Systems und die Zunahme der AS wird als wichtigster Risikofaktor für das Entstehen kardiovaskulärer Komplikationen betrachtet.^{63, 77} Aufgrund dieser großen klinischen Relevanz wurden eine ganze Reihe Surrogat-Parameter entwickelt, um die AS durch nichtinvasive Messung zu quantifizieren.⁶⁴ Hier soll im Folgenden nur auf die Parameter eingegangen werden, die in der vorliegenden Studie verwendet wurden.

- **Pulswellengeschwindigkeit:** Zwischen PWV und Dehnbarkeit der Arterienwand besteht nach der Moens-Korteweg-Formel ein negativer Zusammenhang,⁷¹ die PWV steigt mit einer Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Mit steigendem Alter nimmt die PWV als Ausdruck der steifer werdenden Arterien kontinuierlich zu.⁷⁸ Auch die Zunahme der PWV als Marker der AS bei verschiedenen Erkrankungen, die mit degenerativen Veränderungen an der Arterienwand einhergehen, wurde vielfach belegt: Sie ist erhöht bei Patienten mit Erkrankungen wie arterieller Hypertonie,⁷⁹ Diabetes mellitus Typ 2,⁸⁰ und chronischer Niereninsuffizienz.³ Besonders relevant ist der prädiktive Wert einer erhöhten PWV, denn sie ist assoziiert mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit arterieller Hypertonie,^{81, 82} chronischem

Nierenversagen sowie nach Nierentransplantation,^{2, 3, 83} ebenso mit einer erhöhten Gesamtmortalität bei Diabetes mellitus Typ 2 und chronischem Nierenversagen.^{1, 80} Außerdem wurde eine erhöhte PWV als Risikofaktor für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses bei nierentransplantierten Patienten,⁸⁴ Patienten mit arterieller Hypertonie sowie in der Allgemeinbevölkerung identifiziert.^{82, 85} Als Marker der regionalen AS lässt sich die PWV mit unterschiedlichen Methoden nichtinvasiv aus der Zeitverzögerung des Eintreffens der Pulswelle an zwei verschiedenen Stellen des Arterienbaums mit bekannter Distanz bestimmen. Das Prinzip der für diese Studie gewählten Methode wird in Kapitel 4 beschrieben.

- **Augmentationsdruck und -index:** Zwischen AP bzw. AIX und der arteriellen Gefäßsteifigkeit besteht ein indirekter Zusammenhang: Die Augmentation des zentralen systolischen Blutdrucks ist abhängig vom Zeitpunkt im Herzzyklus, an dem die reflektierte Welle die Aorta ascendens erreicht. Neben der PWV ist die Augmentation auch von den Eigenschaften der reflektierenden Komponenten im arteriellen Gefäßsystem abhängig, diese werden unter anderem vom Wechselspiel von Vasodilatation und Vasokonstriktion beeinflusst.⁶⁹ AIX und AP sind also zusammengesetzte Parameter, die indirekt (über die PWV) mit der arteriellen Gefäßsteifigkeit zusammenhängen.⁸⁶ Abbildung 2b zeigt, dass die reflektierte Welle die Aorta ascendens bei erhöhter PWV und verstärkter Wellenreflexion bereits in der frühen Systole erreicht und so den systolischen Blutdruck erhöht. Diese Augmentation erhöht die Nachlast und bedeutet somit zusätzliche Arbeit für den linken Ventrikel, der nun zum Auswurf des gleichen Schlagvolumens mehr Druck aufbringen muss.⁶³ Der Blutdruck fällt in der Diastole stark ab, folglich ist die Koronarperfusion erschwert. Beide Faktoren begünstigen das Entstehen einer myokardialen Ischämie.⁸⁷ Diese Veränderung im Zusammenspiel zwischen Ventrikel und Gefäßsystem ist die führende Ursache für den steigenden systolischen Blutdruck und das abnehmende Herzschlagvolumen im Alter.⁶³ Wie auch die PWV steigen AIX und AP mit steigendem Lebensalter an.⁷⁸ Neben diesem physiologischen Anstieg im Rahmen des Alterungsprozesses sind die Parameter zur Erfassung der

Augmentation erhöht bei Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1 und 2 sowie chronischer Niereninsuffizienz.⁸⁸⁻⁹⁰ AIX und AP sind assoziiert mit der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit (KHK) und chronischer Niereninsuffizienz.^{2, 91} Die nichtinvasive Darstellung der aortalen Druckkurve mittels Pulswellenanalyse zur Quantifizierung der Augmentation wird in Kapitel 4 erläutert.

- **Zentraler Blutdruck:** Aufgrund der bereits beschriebenen Auswirkungen von erhöhter PWV und verstärkter Wellenreflexion ist auch der zentrale Blutdruck ein Parameter zur Quantifizierung der AS. Bei der routinemäßigen Messung des Blutdrucks am Oberarm im klinischen Alltag wird der Amplifikation von systolischem Blutdruck und Pulsdruck von zentral nach peripher keine Rechnung getragen, weshalb vor allem bei jungen, gesunden Patienten mit ausgeprägter Pulsdruckamplifikation systolischer Blutdruck und Pulsdruck signifikant überschätzt werden.^{66, 69, 92} Der zentrale Blutdruck ist direkt am Herzen wirksam: Der zentrale systolische Blutdruck definiert die Nachlast, gegen die der linke Ventrikel arbeitet, während der zentrale diastolische Blutdruck die Sauerstoffversorgung des Herzens determiniert. Aus diesem Grund ist der zentrale Blutdruck relevanter für die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen als der peripher gemessene.⁹³ Wie PWV, AIX und AP nimmt auch der zentrale systolische Blutdruck mit zunehmendem Alter zu, während der zentrale diastolische Blutdruck nach dem fünfzigsten Lebensjahr sinkt.^{78, 94} Ein niedriger zentraler diastolischer Blutdruck ist ein Risikofaktor für das Auftreten einer KHK und bei bereits bestehender Erkrankung assoziiert mit kardiovaskulären Ereignissen und kardiovaskulärer Mortalität.^{91, 95} Nichtinvasiv kann der zentrale Blutdruck ebenfalls mittels Pulswellenanalyse erhoben werden, siehe Kapitel 4.

3.5 Fragestellung und Zielsetzung

Die fortschreitende arterielle Gefäßversteifung ist ein physiologischer Prozess im Rahmen der Alterung des menschlichen Gefäßsystems. Dieser Vorgang ist jedoch bei nierentransplantierten Patienten stark beschleunigt, die daraus resultierende vorzeitige

starke Gefäßsteifigkeit führt zu einem massiv gehäuften Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen in dieser Patientengruppe.⁶⁸ Die etablierten Therapieregimes zur immunsuppressiven Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation tragen über ihre zahlreichen metabolischen und kardiovaskulären Nebenwirkungen deutlich zu diesem pathologischen Prozess bei und führen zu einer starken Erhöhung des kardiovaskulären Risikos nierentransplantierte Patienten. Belatacept weist nach aktuellem Forschungsstand ein diesbezüglich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf. Bislang ist unklar, ob dieser potenzielle Vorteil über eine Schonung des arteriellen Gefäßsystems zu einer Senkung der hohen Rate kardiovaskulärer Erkrankungen in dieser Patientengruppe beitragen kann. Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Auswirkungen der Immunsuppression mit Belatacept bzw. Cyclosporin A auf die Pulswellengeschwindigkeit als Marker für arterielle Steifigkeit, den Augmentationsdruck und den zentralen Blutdruck nierentransplantierte Patienten zu messen und zu vergleichen.

4 Patienten und Methoden

4.1 Patientengruppen und Protokoll

In die vorliegende Studie wurden zwischen September 2012 und Juli 2013 insgesamt 46 nierentransplantierte Patienten mit stabiler Transplantatfunktion eingeschlossen. Die immunsuppressive Therapie der Patienten bestand aus einer Dreifachkombination aus Mycophenolat-Mofetil, Kortikosteroiden und entweder Cyclosporin A (n=23) oder Belatacept (n=23). Weitere Einschlusskriterien waren Volljährigkeit, eine erfolgreiche Nierentransplantation mindestens zwanzig Monate vor Durchführung der Gefäßfunktionsmessung sowie das Unterschreiben einer Einverständniserklärung nach vorheriger ausführlicher mündlicher und schriftlicher Information über die Studie. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden Patienten mit bilateralem arteriovenösen Shunt und wiederholter Nierentransplantation ausgeschlossen. Aus dem gleichen Grund wurden Patienten ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt der Messung oder früher einen anderen Calcineurin- oder einen mTOR-Inhibitor (mammalian Target of Rapamycin-Inhibitor) einnahmen bzw. eingenommen hatten.

Die Rekrutierung der Belatacept-Patienten erfolgte in den Ambulanzen der Transplantationszentren der Medizinischen Hochschule Hannover und des Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. Diese Transplantationszentren sind Studienzentren der Zulassungsstudien von Belatacept (BENEFIT und BENEFIT-EXT),^{51, 52} die Patienten erhielten Belatacept im Rahmen einer der beiden Studien. In diesen Zentren standen nicht mehr ausreichend Cyclosporin-Patienten zur Verfügung, da diese zu einem großen Teil auf andere immunsuppressive Regimes konvertiert worden waren. Die Cyclosporin-Patienten wurden daher in der Ambulanz des Transplantationszentrums der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, rekrutiert, wo man über eine größere Zahl entsprechender Patienten verfügt. Alle verfügbaren und den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechenden Belatacept-Patienten der Transplantationszentren in Hannover und Barcelona wurden in die Studie eingeschlossen. Im Campus Benjamin Franklin der Charité - Universitätsmedizin Berlin stand eine größere Patientengruppe zur Verfügung, hier wurde bei der Auswahl der

Cyclosporin-Patienten versucht, ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu generieren, sodass sich beide Gruppen in den Punkten Alter, Zeit seit der Transplantation und Zeit an der Hämodialyse möglichst wenig unterscheiden. Da der Durchschnitt der Belatacept-Patienten aufgrund der erst kürzlich erfolgten Zulassung von Belatacept im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv der Cyclosporin-Patienten in Berlin jünger und noch nicht so lange transplantiert war, wurden auch eher jüngere und noch nicht so lange transplantierte Cyclosporin-Patienten für die Studie rekrutiert, um eine Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen zu gewährleisten.

Die Patienten wurden vor Beginn der Messungen zu ihrer Krankengeschichte befragt, ergänzende Informationen wurden den Krankenakten der Transplantationszentren entnommen, in deren Ambulanzen die Patienten regelmäßig zu Kontrollterminen vorstellig waren. Von Interesse waren neben Größe und Gewicht die aktuelle Medikation, die für die Nierenersatztherapie ursächliche sowie weitere begleitende Erkrankungen, die Dauer der Hämodialyse-Therapie vor der Transplantation, die Herkunft der Spenderniere (Lebend- oder Leichenspende) und die seit der Nierentransplantation vergangene Zeit. Die Laborwerte des letzten Kontrolltermins (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und Lipidparameter) wurden ebenfalls den Krankenakten entnommen. Die Berechnung der eGFR erfolgte nach der Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI,⁹⁶ die für die Anwendung bei nierentransplantierten Patienten validiert wurde:⁹⁷

$$\text{GFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 141 \times \min\left(\frac{\text{SCr}}{\kappa}, 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{\text{SCr}}{\kappa}, 1\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \times 1,018 \text{ [bei Frauen]} \times 1,159 \text{ [bei schwarzer Hautfarbe]}$$

SCr: Kreatinin im Serum [mg/dl]

κ : 0,7 bei Frauen

0,9 bei Männern

α : -0,329 bei Frauen

-0,411 bei Männern

Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Durchführung der Studie liegt vor.

4.2 Durchführung der Messungen

4.2.1 Rahmenbedingungen

Da die erhobenen Parameter von einer ganzen Reihe äußerer Einflussfaktoren abhängig sind, wurde weitgehend auf die Einhaltung international anerkannter Empfehlungen zu Gefäßfunktionsmessung geachtet.⁹⁸ Die nichtinvasiven Messungen wurden an einem einzigen Termin in einem ruhigen Laborraum bei konstanter Temperatur (20-22° Celsius) zwischen 12 und 14 Uhr durchgeführt, mindestens drei Stunden und im Durchschnitt vier bis sechs Stunden nach Einnahme der Medikamente. Dieser Zeitrahmen wurde eingehalten, da hohe Calcineurin-Inhibitor-Spiegel im Blut die Elastizität der arteriellen Gefäße möglicherweise vorübergehend beeinflussen können.⁹⁹ Mindestens drei Stunden vor den Messungen nahmen die Patienten außerdem keine größeren Mahlzeiten zu sich, tranken keinen Kaffee oder Alkohol und verzichteten auf das Rauchen von Zigaretten. Vor Beginn der Messungen lagen die Patienten für 15 Minuten entspannt in Rückenlage, um Herzfrequenz, Blutdruck und Vasomotorik möglichst dem Ruhezustand anzunähern. Die anschließende Durchführung der Messungen erfolgte in sitzender Position. Die Patienten wurden gebeten, sich während der Aufzeichnungen möglichst zu entspannen und nicht zu sprechen. Das Handgelenk des Armes, an dem die Messungen durchgeführt wurden, wurde mithilfe einer gewinkelten Schiene in leichter Dorsalextension fixiert.

4.2.2 Messung der arteriellen Funktion und des zentralen Blutdrucks

Die oszillometrische Messung des peripheren Blutdrucks erfolgte am Oberarm des Armes ohne arteriovenösen Shunt mit einer Manschette der passenden Größe, auch alle weiteren Messungen an der Arteria radialis wurden an diesem Arm durchgeführt. Die übrigen vaskulären Parameter wurden mithilfe des SphygmoCor CVMS-Gerätes (AtCor Medical, Sydney, Australien) mittels arterieller Applanationstonometrie erhoben, wie im 2007 im Hypertension Journal of the American Heart Association erschienenen Konsensdokuments von Agabiti-Rosei et al. zur nichtinvasiven Erfassung von zentralem Blutdruck und arterieller Gefäßsteifigkeit empfohlen.⁶⁹ Die Verarbeitung der Messdaten erfolgte durch die in das SphygmoCor-System integrierte Software (Version 8.0).

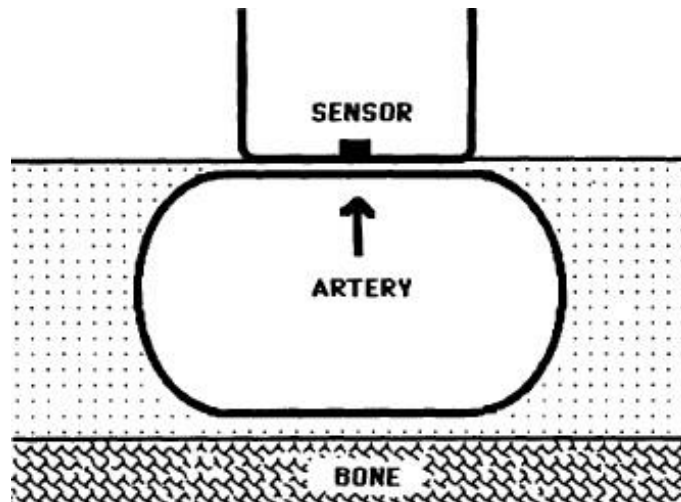


Abbildung 3: Prinzip der Applanationstonometrie.¹⁰⁰ Mit dem Tonometer wird die Arterie leicht gegen den darunterliegenden Knochen gedrückt, wodurch die durch die Pulswellen ausgelösten Druckschwankungen übertragen und von einem Sensor an der Spitze des Tonometers registriert werden.

Die Pulswellenanalyse mit dem SphygmoCor-System folgt dem gleichen Prinzip wie die in der Ophthalmologie routinemäßig angewandte Applanationstonometrie zur Messung des Augeninnendrucks. Ein Tonometer in Form eines Stiffes mit einem hochempfindlichen Mikromanometer an der Spitze (Millar Instruments, Houston, USA) wird auf die Haut oberhalb der Stelle am volaren Handgelenk aufgesetzt, an der der Puls der darunterliegenden Arteria radialis am deutlichsten tastbar ist. Mit leichtem Druck wird nun die Arterie gegen den darunterliegenden Knochen etwas ein-, nicht aber abgedrückt (siehe Abbildung 3). Die dort in der Arterienwand durch die ankommenden Pulswellen entstehenden Druckänderungen werden vom eingebauten Mikromanometer registriert, aufgezeichnet und über einen angeschlossenen Computer mit der entsprechenden Software direkt graphisch dargestellt. Die Aufzeichnung der Druckkurven erfolgt pro Messdurchgang über einen Zeitraum von 12 Sekunden, anschließend erstellt die SphygmoCor-Software automatisch die durchschnittliche Wellenform durch Übereinanderlegen der aufgezeichneten Pulskurven. Die Kalibrierung der aufgenommenen Druckkurven erfolgt mithilfe der zuvor am Oberarm gemessenen Blutdruckwerte. Zur Umwandlung der peripheren in die entsprechende zentrale Pulswelle bedient sich die Software des SphygmoCor-Systems einer verallgemeinerten Übertragungsfunktion basierend auf der Fourier-Analyse.¹⁰¹ Diese

Übertragungsfunktion wurde in einer Studie von Pauca et al. validiert, hier wurde bei 62 Patienten vor der Durchführung einer kardiopulmonalen Bypass-Operation jeweils vor und nach der intravenösen Infusion von Nitroglycerin die mittels Pulswellenanalyse durch SphygmoCor ermittelte aortale Druckkurve mit der direkt intraarteriell gemessenen verglichen und in beiden Fällen eine mittlere Abweichung von weniger als 1 mmHg gefunden.¹⁰² Die Pulswellenanalyse mittels SphygmoCor zeichnet sich durch eine exzellente Reproduzierbarkeit bei Messungen an Patienten mit chronischem Nierenversagen aus.¹⁰³ Falls notwendig, wurden mehrere Messungen durchgeführt, um den vom Hersteller empfohlenen Qualitätsindex von mindestens 80 Prozent zu erreichen. Über die PWA wurden der zentrale systolische und diastolische Blutdruck, der Augmentationsdruck und die Herzfrequenz ermittelt. Abbildung 4 zeigt beispielhaft eine mittels Pulswellenanalyse ermittelte aortale Druckkurve und die daraus berechneten Parameter.



Abbildung 4: Graphische Darstellung der Pulswellenanalyse durch die SphygmoCor-Software. Die links abgebildete aortale Druckkurve wird aus den über einen Zeitraum von 12 Sekunden über der Arteria radialis abgeleiteten Pulswellen ermittelt. Auf der rechten Seite sind die relevanten klinischen Parameter der ermittelten aortalen Pulswelle in Zahlen dargestellt.

Zur Bestimmung der PWV werden nach dem oben beschriebenen Schema die Pulsdruckkurven an zwei verschiedenen Stellen des arteriellen Gefäßbaumes abgeleitet, im Falle der vorliegenden Studie an der Arteria radialis und der Arteria carotis der gleichen Körperseite. Zunächst wird die von der Pulswelle zurückgelegte Strecke auf der Körperoberfläche bestimmt, dafür wird jeweils die Distanz zwischen dem Jugulum und den beiden Aufzeichnungsorten am volaren Handgelenk und am seitlichen Hals mithilfe eines Maßbandes gemessen. Die simultane Aufzeichnung der Herzaktion mit einem Elektrokardiogramm (EKG) während der Ableitung der Pulsdruckkurven dient der Identifikation der R-Zacke als Startzeitpunkt der Pulswelle am Herzen. Nun werden für 12 Sekunden die Pulswellen an der Arteria carotis aufgezeichnet, dafür wird der Patient aufgefordert, den Kopf leicht zu überstrecken und zur Gegenseite zu neigen. Anschließend erfolgt die Aufzeichnung der Pulswellen an der gleichseitigen Arteria radialis ebenfalls für 12 Sekunden. Als Ankunftszeitpunkt der Pulswelle am Aufzeichnungsort gilt der Moment des ersten Anstiegs in der Druckkurve, der sogenannte Fußpunkt. Dieser wird von der Software des SphygmoCor-Systems automatisch mittels der Methode der sich schneidenden Tangenten bestimmt. Die Pulslaufzeit ist die Zeit, die vom Start der Pulswelle am Herzen (definiert als Zeitpunkt der R-Zacke im EKG) bis zu ihrer Ankunft am jeweiligen Aufzeichnungsort (definiert als Fußpunkt der aufgezeichneten Pulswelle) vergeht. Anhand dieser Parameter kann nun die PWV als Quotient aus der von der Pulswelle zurückgelegten Strecke in Metern und der Pulslaufzeit in Sekunden nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{PWV [m/s]} = \frac{\overline{\text{JR}}/\Delta t_1 + \overline{\text{JC}}/\Delta t_2}{2}$$

- $\overline{\text{JR}}$: Strecke vom Jugulum bis zum Aufzeichnungsort an der Arteria radialis [m]
- $\overline{\text{JC}}$: Strecke vom Jugulum bis zum Aufzeichnungsort an der Arteria carotis [m]
- Δt_1 : Zeitdifferenz vom Auftreten der R-Zacke im EKG bis zur Ankunft der Pulswelle am Aufzeichnungsort an der Arteria radialis [s]
- Δt_2 : Zeitdifferenz vom Auftreten der R-Zacke im EKG bis zur Ankunft der Pulswelle am Aufzeichnungsort an der Arteria carotis [s]

Diese Berechnung erfolgt automatisch durch die SphygmoCor-Software, das Ergebnis einer solchen Messung ist beispielhaft in Abbildung 5 dargestellt. Der Mittelwert von drei aufeinanderfolgenden Messungen wurde zur statistischen Auswertung herangezogen.



Abbildung 5: Ergebnis der PWV-Berechnung durch das SphygmoCor-System. Nach Aufzeichnung der Pulswellen über Arteria radialis und Arteria carotis für jeweils 12 Sekunden wird mithilfe des simultan aufgezeichneten Elektrokardiogramms die Pulslaufzeit bestimmt und unter Einbeziehung der manuell eingegebenen Distanzen die Pulswellengeschwindigkeit berechnet.

4.3 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten sind als Median und Quartilsabstand dargestellt. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich numerischer Parameter wurden mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-Test berechnet. Der Vergleich dichotomer kategorischer Variablen erfolgte mit dem exakten Fisher-Test. Ergebnisse mit einem p-Wert < 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Die statistischen Analysen wurden mittels PASW Statistics 21.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Die Erstellung der Diagramme erfolgte mit GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA). Statistisch signifikante Werte sind im Ergebnisteil zur besseren Übersichtlichkeit hervorgehoben.

5 Ergebnisse

5.1 Epidemiologische Daten

Die 46 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden nach der Art ihrer immunsuppressiven Therapie eingeteilt in eine Belatacept-Gruppe (n=23) und eine Cyclosporin-Gruppe (n=23). Von den 23 Belatacept-Patienten entstammen acht der Ambulanz der Medizinischen Hochschule Hannover und 15 der Ambulanz des Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. Alle 23 Cyclosporin-Patienten wurden in der Ambulanz der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, rekrutiert. Die epidemiologischen Informationen sowie Daten zu Hämodialyse, Transplantation und Transplantatfunktion sind in Tabelle 1 dargestellt. Die relevanten Informationen konnten für alle 46 Patienten vollständig erhoben werden. 41 Patienten erhielten ihr Transplantat von einem verstorbenen Spender, fünf Transplantate waren Lebendspenden (vier in der Cyclosporin-Gruppe und eines in der Belatacept-Gruppe; $p=0,35$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Geschlechterverteilung (69,6 Prozent bzw. 78,3 Prozent männliche Patienten; $p=0,74$), das Alter (55 (49-64) bzw. 54 (49-62) Jahre; $p=0,72$) und den BMI (25,9 (23,4-27,9) bzw. 24,5 (21,8-27,0) kg/m^2 ; $p=0,22$) zwischen der Cyclosporin- und der Belatacept-Gruppe. Die Nierentransplantation lag zum Zeitpunkt der Messung im Median 92 (43-120; Cyclosporin A) bzw. 77 (70-125; Belatacept) Monate zurück ($p=0,77$). Vor ihrer Transplantation waren die Cyclosporin-Patienten 51 (15-85) Monate, die Belatacept-Patienten 43 (7-84) Monate an der Hämodialyse ($p=0,50$). Jeweils ein Cyclosporin- und ein Belatacept-Patient erhielt sein Transplantat präemptiv und benötigte demnach keine Hämodialyse-Behandlung. Der aktuelle Wert der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR, berechnet nach der Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI)⁹⁶ war höher in der Gruppe der Belatacept-Patienten, dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (59,0 (50,4-85,4) ml/min/1,73 m^2 gegenüber 54,0 (42,0-60,0) ml/min/1,73 m^2 in der Cyclosporin-Gruppe; $p=0,057$).

Tabelle 1: Epidemiologische Daten der Cyclosporin- und der Belatacept-Gruppe.

Die statistische Berechnung erfolgte mit dem exakten Fisher-Test (für kategoriale Variablen) und dem Mann-Whitney-Test (für numerische Variablen). Die Ergebnisse der numerischen Variablen sind als Median und Quartilsabstand dargestellt. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

| | Cyclosporin A | Belatacept | p-Wert |
|---|----------------------|---------------------|---------------|
| Patientenzahl | 23 | 23 | |
| männliche Patienten | 16 (69,6 %) | 18 (78,3 %) | 0,74 |
| weibliche Patienten | 7 (30,4 %) | 5 (21,7 %) | |
| Alter (Jahre) | 55 (49-64) | 54 (49-62) | 0,72 |
| BMI (kg/m²) | 25,9 (23,4-27,9) | 24,5 (21,8-27,0) | 0,22 |
| Lebendspenden | 4 (17,4 %) | 1 (4,3 %) | 0,35 |
| Zeit an der Hämodialyse (Monate) | 51 (15-85) | 43 (7-84) | 0,50 |
| präemptive Transplantation | 1 (4,3 %) | 1 (4,3 %) | 1,00 |
| Zeit seit der Transplantation (Monate) | 92 (43-120) | 77 (70-125) | 0,77 |
| eGFR (ml/min/1,73 m²) | 54,0 (42,0-60,0) | 59,0 (50,4-85,4) | 0,057 |

Die Häufigkeitsverteilung der Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz in beiden Patientengruppen ist in Tabelle 2 dargestellt. Am häufigsten führte eine Glomerulonephritis zur Nierenersatztherapie, sie trat in 17,4 Prozent der Cyclosporin-Patienten und 30,4 Prozent der Belatacept-Patienten auf. Danach folgte die polyzystische Nierenerkrankung (PKD), die bei 17,4 (Cyclosporin A) bzw. 21,7 Prozent (Belatacept) der Patienten die terminale Niereninsuffizienz verursachte. Die Begleiterkrankungen der Patienten sind in Tabelle 3 aufgeschlüsselt. Die häufigste Begleiterkrankung war die arterielle Hypertonie (definiert als ein am Oberarm gemessener Blutdruck höher als 140/90 mmHg oder die regelmäßige Einnahme mindestens eines antihypertensiv wirkenden Medikaments), unter der 100 Prozent der Cyclosporin- und 87 Prozent der Belatacept-Patienten litten ($p=0,23$). Diabetes mellitus Typ 2 (definiert als Einnahme mindestens eines Antidiabetikums) fand sich bei 17,4 und 8,7 Prozent ($p=0,67$), kardiovaskuläre Ereignisse hatten jeweils fünf Patienten beider Gruppen in ihrer Vorgeschichte. 39,1 Prozent der Cyclosporin- und 65,2 Prozent der Belatacept-Patienten waren aktive Raucher oder hatten zu einem früheren Zeitpunkt ihres Lebens regelmäßig Zigaretten geraucht ($p=0,14$). Als einzige untersuchte Begleiterkrankung erreichte der Unterschied in der Prävalenz der Hyperlipoproteinämie (definiert als erhöhte Lipoproteinwerte im aktuellen Blutbild oder Einnahme eines Statins) statistische Signifikanz, diese trat signifikant häufiger in der Cyclosporin-Gruppe (82,6 Prozent) als in der Belatacept-Gruppe auf (47,8 Prozent, $p=0,029$). Wie in Tabelle 4 aufgeführt, wurden Kalziumantagonisten und Betablocker häufiger von Cyclosporin-Patienten eingenommen (jeweils 73,9 gegenüber 43,5 Prozent, $p=0,07$ für beide Medikamente), während Antagonisten des Angiotensin Converting Enzyme (ACE-Hemmer) und des Angiotensin-II-Rezeptors Subtyp 1 (AT1-Rezeptorantagonisten) etwas häufiger Belatacept-Patienten verschrieben wurden (39,1 gegenüber 60,9 Prozent, $p=0,24$). Die Einnahme von Statinen kam in beiden Gruppen gleich häufig vor (39,1 gegenüber 43,5 Prozent, $p=1,0$).

Tabelle 2: Für die Nierenersatztherapie ursächliche Erkrankungen.

| | Cyclosporin A | Belatacept |
|---|----------------------|-------------------|
| Glomerulonephritis | 4 (17,4 %) | 7 (30,4 %) |
| Polyzystische Nierenerkrankung (PKD) | 4 (17,4 %) | 5 (21,7 %) |
| Nephrosklerose | 3 (13,0 %) | 2 (8,7 %) |
| Erbliche Dysplasie/Reflux | 4 (17,4 %) | 1 (4,3 %) |
| Interstitielle Nephritis | 2 (8,7 %) | 2 (8,7 %) |
| Diabetische Nephropathie | 1 (4,3 %) | 1 (4,3 %) |
| Maligne Hypertonie | 1 (4,3 %) | 1 (4,3 %) |
| Amyloidose | 1 (4,3 %) | 1 (4,3 %) |
| Alport-Syndrom | 0 (0,0 %) | 1 (4,3 %) |
| Unbekannt | 3 (13,0 %) | 2 (8,7 %) |

Tabelle 3: Häufigkeit von Begleiterkrankungen.

Die statistische Berechnung erfolgte mit dem exakten Fisher-Test.

| | Cyclosporin A | Belatacept | p-Wert |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------|---------------|
| Arterielle Hypertonie | 23 (100,0 %) | 20 (87,0 %) | 0,23 |
| Hyperlipoproteinämie | 19 (82,6 %) | 11 (47,8 %) | 0,029 |
| Tabakkonsum | 9 (39,1 %) | 15 (65,2 %) | 0,14 |
| Kardiovaskuläre Ereignisse | 5 (21,7 %) | 5 (21,7 %) | 1,00 |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 4 (17,4 %) | 2 (8,7 %) | 0,67 |

Tabelle 4: Einnahme von Medikamenten zum Zeitpunkt der Messung.

Die statistische Berechnung erfolgte mit dem exakten Fisher-Test.

| | Cyclosporin A | Belatacept | p-Wert |
|--|----------------------|-------------------|---------------|
| Kalziumantagonisten | 17 (73,9 %) | 10 (43,5 %) | 0,07 |
| Betablocker | 17 (73,9 %) | 10 (43,5 %) | 0,07 |
| ACE-Inhibitoren oder AT1-Rezeptorantagonisten | 9 (39,1 %) | 14 (60,9 %) | 0,24 |
| Statine | 9 (39,1 %) | 10 (43,5 %) | 1,00 |

5.2 Pulswellengeschwindigkeit und Pulswellenanalyse

Die Messung von PWV, zentralem Blutdruck und AP konnte bei allen 46 Patienten erfolgreich durchgeführt werden, eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 5. Der am Oberarm ohne arteriovenösen Shunt gemessene systolische Blutdruck unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (137 (121-147) mmHg in der Cyclosporin-Gruppe gegenüber 128 (116-152) mmHg in der Belatacept-Gruppe; $p=0,68$), ebenso wenig der brachiale diastolische Blutdruck (78 (65-83) mmHg gegenüber 77 (62-90) mmHg; $p=0,9$). Der zentrale systolische Blutdruck war in der Cyclosporin-Gruppe höher als in der Belatacept-Gruppe, der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (125,5 (108,3-132,0) mmHg gegenüber 114,3 (102,0-132,0) mmHg; $p=0,22$). Der zentrale diastolische Blutdruck beider Patientengruppen unterschied sich nicht signifikant (77,3 (66,0-83,0) mmHg (Cyclosporin A) gegenüber 74,7 (61,7-91,0) mmHg (Belatacept); $p=0,78$). Abbildung 6 und Abbildung 7 zeigen das Ergebnis der Messung von zentralem systolischem und diastolischem Blutdruck in beiden Patientengruppen. Die Herzfrequenz war mit 62,3 (55,3-67,3) Schlägen pro Minute signifikant niedriger in der Cyclosporin- als in der Belatacept-Gruppe (71,7 (63,3-78,0) Schläge pro Minute; $p=0,003$). Die carotid-radiale PWV war mit 8,8 (8,1-9,5) m/s in der Cyclosporin-Gruppe und 8,8 (7,7-9,7) m/s in der Belatacept-Gruppe in beiden Gruppen identisch; $p=0,78$. Der zentrale AP der Cyclosporin-Gruppe betrug 12,7 (8,3-16,0) mmHg und war somit signifikant höher als in der Belatacept-Gruppe mit 7,3 (2,3-11,3) mmHg, $p=0,048$. Die Ergebnisse der Messung von carotid-radialer PWV und zentralem Augmentationsdruck sind in Abbildung 8 und Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 5: Vaskuläre Parameter.

Die Daten sind als Median und Quartilsabstand dargestellt. Die statistische Berechnung erfolgte mit dem Mann-Whitney-Test.

| | Cyclosporin A | Belatacept | p-Wert |
|--|------------------------|------------------------|---------------|
| Peripherer systolischer Blutdruck (mmHg) | 137 (121-147) | 128 (116-152) | 0,68 |
| Peripherer diastolischer Blutdruck (mmHg) | 78 (65-83) | 77 (62-90) | 0,90 |
| Zentraler systolischer Blutdruck (mmHg) | 125,5 (108,3-132,0) | 114,3 (102,0-132,0) | 0,22 |
| Zentraler diastolischer Blutdruck (mmHg) | 77,3 (66,0-83,0) | 74,7 (61,7-91,0) | 0,78 |
| Zentraler Augmentationsdruck (mmHg) | 12,7 (8,3-16,0) | 7,3 (2,3-11,7) | 0,048 |
| Herzfrequenz (Schläge pro Minute) | 62,3 (55,3-67,3) | 71,7 (63,3-78,0) | 0,003 |
| Pulswellengeschwindigkeit (m/s) | 8,8 (8,1-9,5) | 8,8 (7,7-9,7) | 0,78 |

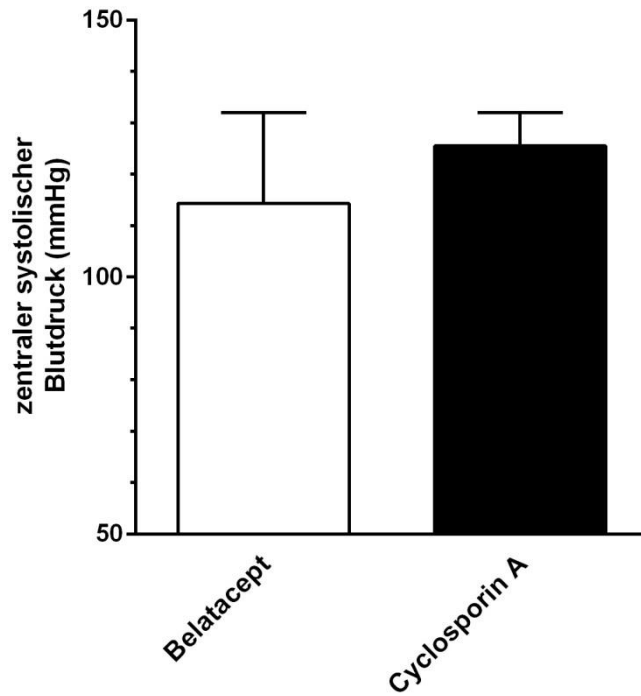


Abbildung 6: Zentraler systolischer Blutdruck. Der mediane zentrale systolische Blutdruck zeigte sich höher in der Cyclosporin- als in der Belatacept-Gruppe, dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant.

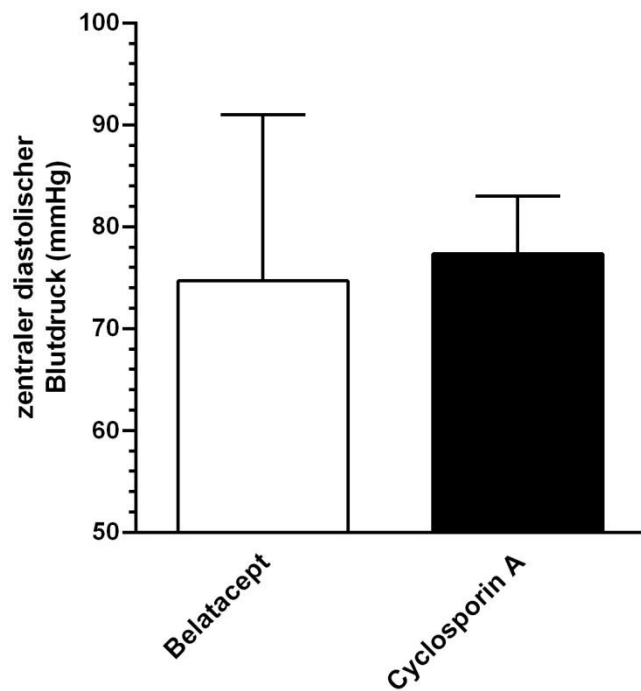


Abbildung 7: Zentraler diastolischer Blutdruck. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im medianen zentralen diastolischen Blutdruck zwischen beiden Patientengruppen.

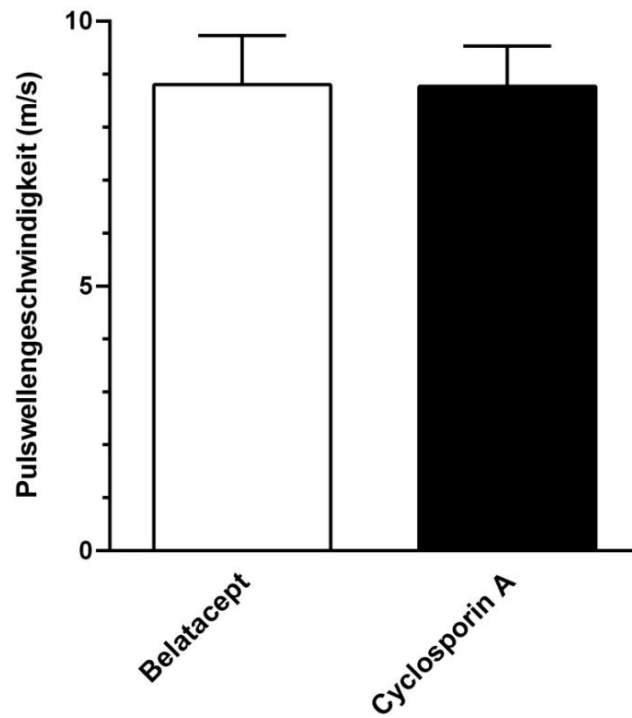


Abbildung 8: Carotid-radiale Pulswellengeschwindigkeit. Die mediane PWV war mit 8,8 m/s in der Belatacept- und Cyclosporin-Gruppe identisch.

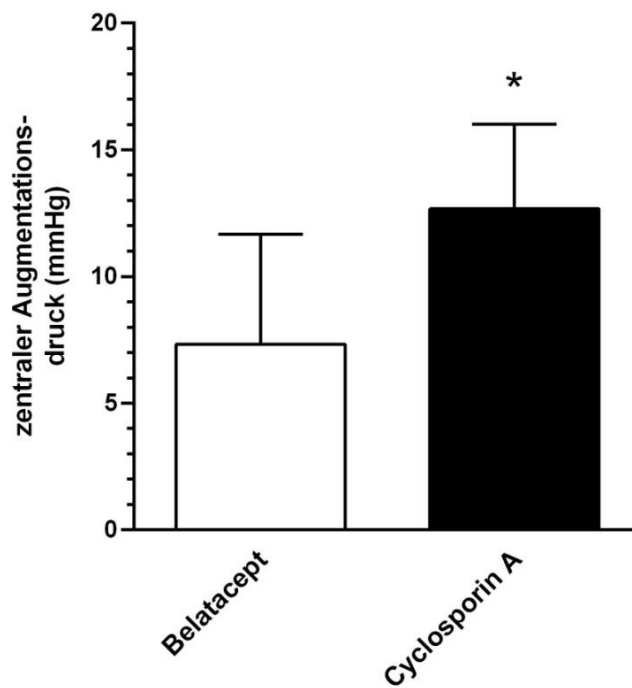


Abbildung 9: Zentraler Augmentationsdruck. Der bei den Cyclosporin-Patienten gemessene mediane zentrale Augmentationsdruck war signifikant höher als derjenige der Belatacept-Patienten (* $p < 0,05$).

6 Diskussion

Das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse nach erfolgreicher Nierentransplantation ist eine häufige und gefürchtete Komplikation, die das Überleben des Patienten und die Funktion des Transplantats erheblich gefährden.^{13, 104} Durch die Einführung der Calcineurin-Inhibitoren konnte die akute Abstoßungsreaktion als ehemals häufigste Ursache des Transplantatverlustes drastisch reduziert werden.²⁹ Heute ist der führende begrenzende Faktor des Transplantatüberlebens der Tod des Patienten mit funktionierendem Transplantat, der wiederum am häufigsten durch kardiovaskuläre Erkrankungen oder Ereignisse bedingt ist.¹⁰⁵ Wie in Kapitel 3.2 dargelegt, trägt Cyclosporin A über sein ungünstiges Nebenwirkungsprofil zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei.³⁷ Belatacept, ein 2011 zugelassenes rekombinantes Fusionsprotein zur Immunsuppression nach Nierentransplantation, zeigte in seinen Zulassungsstudien im Vergleich mit Cyclosporin A ein deutlich günstigeres kardiovaskuläres und metabolisches Risikoprofil.⁶² In der vorliegenden Studie wurde erstmals untersucht, ob die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der beiden Substanzen zu messbaren Unterschieden in carotid-radialer Pulswellengeschwindigkeit, zentralem Augmentationsdruck und aortalem Blutdruck führen. Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der Interpretation und Bewertung der Ergebnisse sowie ihrer Einordnung in die Literatur, den Limitationen dieser Studie und einem Ausblick auf die noch zu klärenden Fragen.

6.1 Interpretation der Ergebnisse und Einordnung in die Literatur

6.1.1 Carotid-radiale Pulswellengeschwindigkeit

Unsere Messung der carotid-radialen Pulswellengeschwindigkeit mittels Applanationstonometrie ergab keinen Unterschied zwischen der immunsuppressiven Therapie mit Belatacept und der mit Cyclosporin A nach im Median 81 Monaten der Exposition. Die PWV steigt als Ausdruck der steifer werdenden Arterien mit zunehmendem Lebensalter an.⁷⁸ Neben dieser physiologischen Erhöhung findet sich eine erhöhte PWV im Rahmen degenerativer Prozesse verursacht von Systemerkrankungen wie arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2.^{79, 80}

Besondere Bedeutung erlangt die PWV durch ihre Funktion als potenter Prädiktor der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowohl in der Allgemeinbevölkerung,^{106, 107} als auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2,⁸⁰ arterieller Hypertonie und terminaler Niereninsuffizienz.^{1-3, 81, 82} Aufgrund der eindeutigen Studienlage wird die PWV von der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) als Parameter zur Risikostratifizierung von Patienten mit arterieller Hypertonie aufgeführt.¹⁰⁸ Hier wird ab einer carotid-femorale PWV von 12 m/s vom Vorliegen eines manifesten Endorganschadens ausgegangen und ein strengeres Therapieregime empfohlen. Abhängig vom Messgerät ist aber bereits bei einer niedrigeren PWV von einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität auszugehen.⁷⁴ Auch bei nierentransplantierten Patienten findet sich eine erhöhte und rasch zunehmende Pulswellengeschwindigkeit, die in dieser Patientengruppe ebenfalls einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität darstellt.^{17, 83, 84}

Stróżecki et al. beschrieben in zwei Studien eine signifikant höhere PWV bei mit Cyclosporin A behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, deren Abstoßungsprophylaxe Tacrolimus beinhaltet oder aus einem immunsuppressiven Regime ohne Calcineurin-Inhibitor bestand.^{109, 110} Seckinger et al. verglichen die Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit von Patienten, deren immunsuppressive Therapie sechs Monate nach der Nierentransplantation von Cyclosporin A auf Everolimus umgestellt worden war, mit der von Patienten, die weiterhin Cyclosporin A eingenommen hatten.¹¹¹ Sie fanden einen signifikanten Anstieg der PWV bei den Cyclosporin-Patienten, während die Everolimus-Patienten eine stabile PWV aufwiesen. Ein vergleichbares Ergebnis erzielten Joannidès et al., hier wurde in einer der beiden Patientengruppen drei Monate nach der Transplantation von Cyclosporin A zu Sirolimus gewechselt.¹¹² In beiden Zulassungsstudien von Belatacept zeigten die mit Cyclosporin A behandelten Patienten signifikant häufiger einen neu aufgetretenen Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie und erhöhte Lipidparameter sowie eine schlechtere Nierenfunktion als die mit Belatacept behandelten Patienten.^{51, 52, 62} Diese Begleiterkrankungen sind, wie zuvor beschrieben, ebenfalls mit einer erhöhten PWV assoziiert. Insofern ist die hier in beiden Gruppen identische PWV ein unerwartetes Ergebnis. Eine mögliche Ursache für den fehlenden Unterschied in der

Pulswellengeschwindigkeit beider Patientengruppen könnte sein, dass zwischen Transplantation (und damit Beginn der immunsuppressiven Therapie) und Gefäßfunktionsmessung nicht genug Zeit verstrichen war, um einen messbaren Unterschied zu erzeugen. Weiterhin könnte ein solcher Unterschied durch die unterschiedliche Herzfrequenz in beiden Patientengruppen kaschiert worden sein: Lantelme et al. und Sa Cunha et al. beobachteten einen signifikanten Anstieg der PWV mit steigender Herzfrequenz,^{113, 114} ein derartiger Zusammenhang wurde in Studien von Wilkinson et al. und Brown et al. jedoch nicht festgestellt.^{115, 116}

6.1.2 Zentraler Augmentationsdruck

Der zentrale Augmentationsdruck der mit Belatacept behandelten Patientengruppe unserer Studienkohorte war signifikant niedriger als der in der Cyclosporin-Gruppe. Augmentationsdruck und -index nehmen im Laufe des Lebens durch die progrediente arterielle Steifigkeit zu.⁷⁸ Wie die Pulswellengeschwindigkeit ist das Ausmaß der Augmentation des zentralen systolischen Blutdrucks auch im Rahmen verschiedener Erkrankungen erhöht, so zum Beispiel bei Diabetes mellitus Typ 1 und 2 sowie chronischen Nierenerkrankungen.⁸⁸⁻⁹⁰ Analog zur PWV gelten Augmentationsdruck und -index als Marker für das Ausmaß der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in verschiedenen Patientengruppen. In einer Studie von Chirinos et al. stieg mit zunehmendem Augmentationsdruck sowohl das Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses als auch die Sterblichkeit der Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit.⁹¹ Die Höhe des zentralen Augmentationsdrucks ist insbesondere bei jüngeren Patienten mit typischen Symptomen einer KHK mit dem Ausmaß der in der Koronarangiographie festgestellten koronaren Atherosklerose und dem tatsächlichen Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit assoziiert.⁹⁵ Auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie korreliert die Höhe des AP mit der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse,¹¹⁷ bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Höhe des Augmentationsdrucks und der kardiovaskulären Mortalität festgestellt.²

Ein Zusammenhang zwischen der immunsuppressiven Therapie nierentransplanteder Patienten mit Cyclosporin A und einem erhöhten Augmentationsindex wurde von Ferro

et al. beschrieben, die mittels Pulswellenanalyse den Beitrag verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Augmentation des aortalen Blutdrucks untersuchten.¹¹⁸ Joannidès et al. fanden bei der Patientengruppe, die drei Monate nach der Transplantation von Cyclosporin A auf Sirolimus umgestellt worden war, einen signifikant niedrigeren Augmentationsdruck und -index verglichen mit der Patientengruppe, deren Abstoßungsprophylaxe weiterhin auf Cyclosporin A beruhte.¹¹² Anders als die Pulswellengeschwindigkeit wird der Augmentationsdruck neben dem Grad der arteriellen Steifigkeit auch vom Tonus der kleineren muskulären Arterien beeinflusst und spiegelt so den Zustand des gesamten Arterienbaumes wider.¹¹⁹ In einer Längsschnittstudie von London et al. war ein erhöhter Augmentationsindex selbst bei normaler PWV mit einer erhöhten Mortalität von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz assoziiert.² Der zentrale AP ist vor allem von der PWV und den Eigenschaften der reflektierenden Komponenten des peripheren Teils des arteriellen Gefäßsystems abhängig.⁶⁹ Aufgrund der identischen Pulswellengeschwindigkeit in Cyclosporin- und Belatacept-Gruppe unserer Studienkohorte ist daher zu vermuten, dass die Ursache der signifikanten Erhöhung des Augmentationsdrucks unter Cyclosporin-Therapie im Einfluss der Substanzen auf die Pulswellenreflexion liegt. Ausmaß und Charakteristik der Pulswellenreflexion wird unter anderem vom Wechselspiel zwischen Vasodilatation und Vasokonstriktion der peripheren Arterien beeinflusst. Cyclosporin A ist ein starker Vasokonstriktor,¹²⁰ auf diese Eigenschaft wird ein großer Teil seiner kardiovaskulären und nephrotoxischen Nebenwirkungen zurückgeführt. Diese vasokonstriktive Wirkung beruht auf verschiedenen Mechanismen: Cyclosporin A scheint in großem Maße die Funktion der Endothelzellen zu beeinflussen, sodass vasodilatative Substanzen wie Prostaglandine und Stickstoffmonoxid vermindert und vasokonstriktive Substanzen wie Endothelin und Thromboxan vermehrt gebildet und freigesetzt werden.¹²¹⁻¹²⁴ Außerdem soll es den Sympathikotonus erhöhen und durch den Konzentrationsanstieg reaktiver Sauerstoffspezies den oxidativen Stress auf die Zellen verstärken.^{125, 126} Hingegen gibt es bislang keinen Hinweis auf eine vasokonstriktive Wirkung von Belatacept.¹²⁷ Der signifikant höhere Augmentationsdruck der Cyclosporin-Patienten unserer Studie ist durch diese eindrücklichen Belege der ungünstigen Auswirkungen von Cyclosporin A auf das arterielle Gefäßsystem gut zu erklären. Ferner ist es möglich, dass ein Teil des

Unterschieds im AP der beiden Patientengruppen auf die niedrigere Herzfrequenz der Cyclosporin-Patienten zurückzuführen ist: Einige Studien beobachteten eine negative Korrelation zwischen Herzfrequenz und Augmentationsdruck.^{115, 116, 128} Der Unterschied in der Herzfrequenz beider Patientengruppen kann vermutlich auf die häufigere Einnahme von Betablockern in der Cyclosporin-Gruppe zurückgeführt werden, siehe Kapitel 6.1.4.

6.1.3 Zentraler Blutdruck

Der per Pulswellenanalyse erhobene zentrale systolische Blutdruck in der mit Cyclosporin A behandelten Gruppe war höher als derjenige in der mit Belatacept behandelten Gruppe, eine statistische Signifikanz erreichte dieses Ergebnis jedoch nicht. Auch der zentrale diastolische Blutdruck beider Patientengruppen zeigte 81 Monate nach der Transplantation keinen signifikanten Unterschied. Aufgrund der physiologischen Amplifikation von Pulsdruck und systolischem Blutdruck von zentral nach peripher führt die im klinischen Alltag übliche alleinige Messung des brachialen Blutdrucks zu einer deutlichen Überschätzung des am Herzen wirksamen Drucks - vor allem bei jüngeren Individuen, bei denen die Amplifikation aufgrund des größeren Gradienten der arteriellen Steifigkeit von zentralen zu peripheren Gefäßabschnitten stärker ausgeprägt ist.^{66, 69, 92} Wie Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex nimmt auch der zentrale systolische Blutdruck mit zunehmendem Lebensalter zu, während der zentrale diastolische Blutdruck eher sinkt.^{78, 94} Die Höhe des zentralen Blutdrucks ist für die Arbeitsbelastung und Sauerstoffversorgung des Herzens von höchster Relevanz, da es beim Auswerfen des Schlagvolumens in der Systole gegen den in der Aorta herrschenden Druck arbeiten muss (Nachlast) und die Höhe des zentralen diastolischen Blutdrucks die Koronarperfusion beeinflusst.⁶⁹ Daher eignet sich die Messung des zentralen Blutdrucks in höherem Maße als Marker für die Höhe des kardiovaskulären Risikos als die alleinige Erfassung des brachialen Blutdrucks.⁸⁶ Die CAFE-Studie (Conduit Artery Function Evaluation), eine Substudie der ASCOT-Studie (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), verglich den zentralen Blutdruck von über 2000 Patienten mit arterieller Hypertonie, die in zwei Gruppen mit unterschiedlicher antihypertensiver Medikation aufgeteilt waren.¹¹⁷ Während der periphere Blutdruck der beiden Kohorten vergleichbar war, fanden sich signifikante

Unterschiede in zentralem systolischem Blutdruck und zentralem Pulsdruck. Der erhöhte zentrale Pulsdruck der einen Patientengruppe korrelierte mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen und anderen kardiovaskulären Ereignissen.¹¹⁷ Ein hoher zentraler systolischer Blutdruck und ein niedriger zentraler diastolischer Blutdruck sind assoziiert mit der Präsenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1.¹²⁹ Bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit korreliert die Höhe des zentralen Blutdrucks besser mit dem Schweregrad der KHK als die des brachialen Blutdrucks,^{130, 131} ein erniedrigter zentraler diastolischer Blutdruck ist in dieser Patientengruppe mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität assoziiert.^{91, 95} Der zentrale Blutdruck gesunder Individuen ist stärker mit dem Ausmaß vaskulärer Hypertrophie und Atherosklerose sowie dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und der Mortalität assoziiert als der peripher gemessene.^{93, 132} Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist der zentrale Pulsdruck ein stärkerer Prädiktor ihrer (kardiovaskulären) Mortalität als der periphere Pulsdruck.¹

Arterielle Hypertonie ist eine bekannte Nebenwirkung der Cyclosporin-Therapie, die bei nierentransplantierten Patienten zu einem erhöhten Risiko für ein Transplantatversagen und einer erhöhter Sterblichkeit führt.^{38, 133} In einer Studie von Johnson et al. zeigten nierentransplantierte Patienten neun Monate nach dem Absetzen von Cyclosporin A signifikant weniger häufig arterielle Hypertonie als die Patienten in der Gruppe, die weiterhin unverändert Cyclosporin A, Sirolimus und Kortikosteroide eingenommen hatte.¹³⁴ In den Zulassungsstudien von Belatacept war der am Oberarm gemessene Blutdruck der Belatacept-Patienten durchgehend niedriger als der der Cyclosporin-Patienten.⁶² Dieser Umstand wurde trotz einer aggressiveren antihypertensiven Therapie in der mit Cyclosporin A behandelten Kohorte beobachtet; sowohl in BENEFIT als auch in BENEFIT-EXT wurden mehr Cyclosporin- als Belatacept-Patienten mit drei oder mehr antihypertensiv wirkenden Medikamenten behandelt.⁶² Diese Ergebnisse decken sich mit dem von uns gemessenen niedrigeren zentralen systolischen Blutdruck in der Belatacept-Gruppe. Die fehlende Signifikanz unseres Ergebnisses lässt sich am ehesten auf die geringe Patientenzahl unserer Studie zurückführen, siehe Kapitel 6.3.

6.1.4 Metabolisches Risikoprofil, eGFR und Herzfrequenz

Die mit Cyclosporin A behandelten Patienten unserer Studienkohorte litten signifikant häufiger an einer Hyperlipoproteinämie als die mit Belatacept behandelten. Die ungünstige Wirkung von Cyclosporin A auf den Lipidstoffwechsel ist bekannt.³⁹ Unser Ergebnis deckt sich mit der Analyse der zusammengesetzten Datensätze von BENEFIT und BENEFIT-EXT, die ein besseres kardiovaskuläres und metabolisches Nebenwirkungsprofil von Belatacept gegenüber Cyclosporin A zeigte: Neben einem niedrigeren peripheren Blutdruck zeigten mit Belatacept behandelte Patienten niedrigere Non-HDL-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel im Serum sowie eine niedrigere Rate von neu aufgetretenem Diabetes mellitus Typ 2.⁶² Die eGFR der Belatacept-Patienten der vorliegenden Studie war höher als die der Cyclosporin-Patienten, der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Dieser Trend steht im Einklang mit den Resultaten der Belatacept-Zulassungsstudien, die eine bessere Konservierung der Nierenfunktion unter der Therapie mit Belatacept feststellten.^{51, 52} Die Nephrotoxizität von Cyclosporin A und ihre negative Auswirkung auf die Transplantatfunktion ist in vielen Studien belegt worden.³²⁻³⁵ Die Herzfrequenz der Patienten in der Cyclosporin-Gruppe war signifikant niedriger als die der Patienten in der Belatacept-Gruppe. Dieses Ergebnis lässt sich vermutlich auf die häufigere Einnahme von Betablockern von den mit Cyclosporin A behandelten Patienten unserer Studienkohorte zurückführen. Die bekannte prohypertensive Wirkung von Cyclosporin A machte bereits in den BENEFIT-Studien eine aggressivere antihypertensive Therapie der Cyclosporin-Patienten notwendig.⁶²

6.2 Belatacept und Tacrolimus

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen von Belatacept auf den zentralen Blutdruck und die arterielle Funktion mit denen von Cyclosporin A verglichen, weil auch in den Zulassungsstudien von Belatacept (BENEFIT und BENEFIT-EXT) diese beiden Substanzen verglichen wurden.^{51, 52} Zum Zeitpunkt des Beginns der ersten Studien zu Belatacept war Cyclosporin A das am häufigsten genutzte Medikament zur Immunsuppression nach Nierentransplantation, weshalb der Vergleich mit Cyclosporin A eine Auflage der Food and Drug Administration (FDA) an Bristol-Myers Squibb

darstellte. Heute wird allerdings der überwiegende Teil der nierentransplantierten Patienten auf Tacrolimus, einen Calcineurin-Inhibitoren neuerer Generation, eingestellt; in den USA mittlerweile 91 Prozent der neu Transplantierten.¹³⁵ Der Vergleich zwischen Cyclosporin A und Tacrolimus war Gegenstand zahlreicher Studien, Reviews und Metaanalysen mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. Einige Veröffentlichungen zeigten eine Überlegenheit von Tacrolimus gegenüber Cyclosporin A bezüglich des Erhalts der Nierenfunktion,¹³⁶⁻¹³⁸ andere ergaben diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen.¹³⁹⁻¹⁴¹ Patienten, die mit Tacrolimus immunsupprimiert werden, scheinen ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer akuten Abstoßungsreaktion zu haben.^{136, 139, 140, 142} Einige Studien zeigten eine geringere Rate an arterieller Hypertonie und Lipidstoffwechselstörungen, also klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, unter Tacrolimus-Therapie.^{36, 137, 143, 144} Andererseits entwickeln Patienten unter der Immunsuppression mit Tacrolimus häufiger als unter Cyclosporin A einen Diabetes mellitus Typ 2,^{136, 139, 145, 146} der einen Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bei nierentransplantierten Patienten darstellt.¹⁴⁷ Es gibt Hinweise darauf, dass die immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus weniger vasotoxisch wirkt als die Therapie mit Cyclosporin A: In einer der vorliegenden im Aufbau ähnelnden Studie stellten Seibert et al. beim Vergleich der Auswirkungen von Tacrolimus- und Cyclosporin-Therapie einen niedrigeren AIX bei mit Tacrolimus behandelten Patienten fest, fanden jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich des zentralen Blutdrucks und der PWV.¹⁴⁸ Zoungas et al. verglichen die Arterienfunktion erfolgreich nierentransplantierte Patienten vor und zwölf Monate nach Transplantation und stellten einen signifikant stärkeren Abfall des Augmentationsindexes unter Tacrolimus-Therapie als unter Cyclosporin-Therapie fest.⁸ Strózecki et al. fanden eine im Vergleich mit Cyclosporin-Patienten niedrigere Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten, die Tacrolimus einnahmen.¹⁰⁹

Bislang gibt es lediglich eine Studie von Ferguson et al., die Belatacept und Tacrolimus als Erstlinientherapie nach Nierentransplantation direkt miteinander vergleicht, jedoch ohne die übliche begleitende Gabe von Kortikosteroiden.¹⁴⁹ Diese Studie zeigte eine bessere Nierenfunktion der mit Belatacept behandelten Patienten bei einem vergleichbaren Sicherheitsprofil beider Substanzen. Zwölf Monate nach der

Transplantation wurden keine signifikanten Unterschiede im kardiovaskulären oder metabolischen Nebenwirkungsprofil festgestellt.¹⁴⁹ Rostaing et al. veröffentlichten 2011 eine Studie zur Umstellung der immunsuppressiven Therapie von Calcineurin-Inhibitoren auf Belatacept, sie fanden nach zwölf Monaten eine signifikant stärkere Verbesserung der Nierenfunktion der umgestellten Patienten verglichen mit denen, die weiterhin Calcineurin-Inhibitoren einnahmen.¹⁵⁰ Von der Umstellung profitierten sowohl zuvor mit Cyclosporin A als auch mit Tacrolimus behandelte Patienten. Goring et al. verglichen in einer Metaanalyse die Wirksamkeit von Belatacept, Cyclosporin A und Tacrolimus, sie stellten bei vergleichbarem Patienten- und Transplantatüberleben eine höhere Rate akuter Abstoßungsreaktionen unter Belatacept verglichen mit Tacrolimus fest.¹⁵¹ Der Unterschied in der eGFR zwischen Belatacept- und Tacrolimus-Therapie war nicht signifikant.¹⁵¹ Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die Beurteilung des tatsächlichen Zusatznutzens von Belatacept für die Behandlung nierentransplantierte Patienten die Durchführung von weiteren Studien notwendig ist, die das Medikament in Bezug auf den Erhalt der Nierenfunktion und das kardiovaskuläre und metabolische Nebenwirkungsspektrum mit Tacrolimus, aber auch mit anderen etablierten Immunsuppressiva vergleichen. Die vorliegende Studie hat diesbezüglich mit dem Vergleich von Belatacept und Cyclosporin A, das über viele Jahre hinweg das Standardmedikament zur Immunsuppression nach Nierentransplantation war, lediglich einen ersten Schritt getan.

6.3 Limitationen und Optimierungsmöglichkeiten

Ein Schwachpunkt dieser Studie ist die geringe Zahl der untersuchten Patienten. Die Pulswellenanalyse von jeweils 23 Patienten war ausreichend, um einen signifikanten Unterschied im zentralen Augmentationsdruck der beiden Gruppen festzustellen. Die Fallzahl reichte jedoch nicht aus, um den höheren zentralen systolischen Blutdruck und die niedrigere eGFR in der mit Cyclosporin A behandelten Patientengruppe statistisch signifikant werden zu lassen. Aufgrund der kurzen Zeitspanne zwischen der Zulassung von Belatacept im Juni 2011 und der Durchführung der Studie zwischen September 2012 und Juli 2013 war es nicht möglich, mehr als 23 seit mindestens 20 Monaten mit Belatacept behandelte nierentransplantierte Patienten zu rekrutieren. Die Belatacept-Patienten der vorliegenden Studie hatten bereits an den klinischen Phase-II- oder

Phase-III-Studien zur Zulassung von Belatacept teilgenommen. Aufgrund der langsamen Entwicklung vaskulärer Versteifung und weil die Gefäßeigenschaften in den ersten Monaten nach einer Nierentransplantation möglicherweise inkonstanten Veränderungen unterworfen sind,⁴² wurde darauf verzichtet, Patienten einzuschließen, deren Transplantation weniger als zwanzig Monate zurücklag. Da jedoch derzeit noch sehr wenige nierentransplantierte Patienten mit Belatacept immunsupprimiert werden und aktuell keine neuen de-novo-Studien durchgeführt werden, wird diese Studie wahrscheinlich die größte zu ihrem Thema in näherer Zukunft bleiben.

Durch die geringe Zeitspanne seit Beginn des Einsatzes von Belatacept wird auch die seit der Transplantation verstrichene Zeit limitiert. Wie bereits erwähnt, ist eine mögliche Ursache für den fehlenden Unterschied in der Pulswellengeschwindigkeit die langsame Entwicklung der arteriellen Steifigkeit über viele Jahre hinweg, sodass die kurze Zeitspanne seit der Zulassung von Belatacept eventuell die Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich der PWV begrenzt. Es bleibt die Aufgabe zukünftiger Studien, die Auswirkungen der beiden Substanzen auf das kardiovaskuläre System über einen längeren Zeitraum hinweg zu untersuchen und zu vergleichen.

Die mit Cyclosporin A immunsupprimierten Patienten dieser Studie waren im Median tendenziell, wenn auch nicht signifikant, länger an der Hämodialyse und etwas länger transplantiert. Zudem war ihre Nierenfunktion schlechter. Diese Faktoren begünstigen die Zunahme der arteriellen Steifigkeit,^{14, 68} sodass ein Einfluss auf den signifikant höheren Augmentationsdruck der Cyclosporin-Patienten nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Es wurde versucht, durch entsprechende Auswahl der eingeschlossenen Patienten ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu schaffen, aufgrund der begrenzten Zahl der zu Verfügung stehenden Patienten konnte aber keine völlige Angleichung der Charakteristika beider Gruppen erreicht werden. Jedoch zeigt sich bei keinem der oben genannten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen. Der Unterschied in der Nierenfunktion ist vermutlich in der Immunsuppression selbst begründet, da die bessere Konservierung der Nierenfunktion ein entscheidender Vorteil von Belatacept gegenüber Cyclosporin A ist.^{51, 52} Die

Durchführung einer multivariaten Analyse, um einen eventuellen Einfluss aufzudecken, war aufgrund der geringen Gruppengröße nicht sinnvoll.

In der vorliegenden Studie wurde die brachiale (carotid-radiale) Pulswellengeschwindigkeit gemessen. In einem Konsensdokument zur arteriellen Steifigkeit wird jedoch die Erfassung der carotid-femorale PWV empfohlen,⁶⁶ da die Auswirkungen von Alterungsprozess und Erkrankungen auf die peripheren Arterien vom muskulären Typ und die großen elastischen Arterien möglicherweise unterschiedlich sind und die carotid-femorale PWV den Zustand des Gefäßsystems eventuell besser widerspiegelt.^{63, 152, 153} Da bei allen 46 Patienten die carotid-radiale PWV erhoben wurde, ist die Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen zwar nicht beeinträchtigt, möglicherweise wäre aber bei der Erhebung der carotid-femorale PWV ein Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt worden. Es empfiehlt sich für kommende Studien, auch aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer, die carotid-femorale Pulswellengeschwindigkeit als Marker der arteriellen Gefäßsteifigkeit zu ermitteln. Ebenfalls berücksichtigen sollten sie den möglichen Einfluss der Herzfrequenz auf Augmentationsdruck und Pulswellengeschwindigkeit.

6.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Durch die vorliegende Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass nierentransplantierte Patienten unter Cyclosporin-Therapie nach im Median 81 Monaten Exposition einen signifikant höheren Augmentationsdruck sowie einen leicht höheren zentralen systolischen Blutdruck aufweisen als Patienten, die eine vergleichbare Zeit mit Belatacept immunsupprimiert wurden. Beide Parameter korrelieren deutlich mit dem kardiovaskulären Risiko. Ein Unterschied in der Pulswellengeschwindigkeit als Marker für arterielle Steifigkeit konnte nicht festgestellt werden. Zur genaueren Beurteilung der unterschiedlichen Auswirkungen von Cyclosporin A und Belatacept auf das kardiovaskuläre System nierentransplantierter Patienten sind Studien mit größeren Patientenzahlen unerlässlich, in denen die Patienten idealerweise über einen längeren Zeitraum untersucht werden. Belatacept wird sich im weiteren Verlauf auch gegen andere etablierte Immunsuppressiva behaupten müssen, vor allem gegen Tacrolimus,

das heute im klinischen Alltag Cyclosporin A als gebräuchlichstes Immunsuppressivum weitgehend abgelöst hat.

7 Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-----------------------|--|
| ACE | Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym) |
| AIX | Augmentation Index (Augmentationsindex) |
| AP | Augmentation Pressure (Augmentationsdruck) |
| AT1-Rezeptor | Antiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1 |
| BENEFIT | Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-Line Immunosuppression Trial |
| BENEFIT-EXT | Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-Line Immunosuppression Trial - Extended Criteria Donors |
| BMI | Body-Mass-Index (Körpermasseindex) |
| CD | Cluster of Differentiation (immunphänotypische Oberflächenmerkmale auf Zellen) |
| CKD-EPI-Formel | Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration zur Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate |
| CTLA-4 | Cytotoxic Lymphocyte Antigen 4 (zytotoxisches Lymphozytenantigen 4) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ESC | European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie) |
| ESH | European Society of Hypertension (Europäische Gesellschaft für Hypertonie) |
| eGFR | estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| NFATS | Nuclear Factors of Activated T-Lymphocytes (Transkriptionsfaktoren in aktivierten T-Lymphozyten) |
| mTOR | mammalian Target of Rapamycin (Ziel des Rapamycins im Säugetier) |
| PKD | Polycystic Kidney Disease (Polyzystische Nierenerkrankung) |
| PWA | Pulse Wave Analysis (Pulswellenanalyse) |
| PWV | Pulse Wave Velocity (Pulswellengeschwindigkeit) |

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Darstellung der aortalen Pulskurve | 14 |
| Abbildung 2: Veränderung der aortalen Pulsdruckkurve mit fortschreitender AS | 15 |
| Abbildung 3: Prinzip der Applanationstonometrie | 23 |
| Abbildung 4: Graphische Darstellung der Pulswellenanalyse | 24 |
| Abbildung 5: Ergebnis der PWV-Berechnung durch das SphygmoCor-System | 26 |
| Abbildung 6: Zentraler systolischer Blutdruck..... | 34 |
| Abbildung 7: Zentraler diastolischer Blutdruck..... | 34 |
| Abbildung 8: Carotid-radiale Pulswellengeschwindigkeit | 35 |
| Abbildung 9: Zentraler Augmentationsdruck..... | 35 |

8.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Epidemiologische Daten beider Patientengruppen | 28 |
| Tabelle 2: Für die Nierenersatztherapie ursächliche Erkrankungen | 30 |
| Tabelle 3: Häufigkeit von Begleiterkrankungen | 31 |
| Tabelle 4: Einnahme von Medikamenten zum Zeitpunkt der Messung | 31 |
| Tabelle 5: Vaskuläre Parameter | 33 |

9 Literaturverzeichnis

- 1 Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, *et al.* Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002; **39**: 735-8.
- 2 London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001; **38**: 434-8.
- 3 Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999; **99**: 2434-9.
- 4 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *The New England Journal of Medicine*. 1999; **341**: 1725-30.
- 5 Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, *et al.* A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney International*. 1996; **50**: 235-42.
- 6 Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation*. 2003; **76**: 1573-7.
- 7 Ignace S, Utescu MS, De Serres SA, Marquis K, Gaudreault-Tremblay MM, Lariviere R, *et al.* Age-related and blood pressure-independent reduction in aortic stiffness after kidney transplantation. *Journal of Hypertension*. 2011; **29**: 130-6.
- 8 Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, Muske C, Ristevski S, Atkins RC, *et al.* Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney International*. 2004; **65**: 1882-9.
- 9 Hotta K, Harada H, Sasaki H, Iwami D, Fukuzawa N, Morita K, *et al.* Successful kidney transplantation ameliorates arterial stiffness in end-stage renal disease patients. *Transplantation Proceedings*. 2012; **44**: 684-6.

- 10 Kaur M, Chandran D, Lal C, Bhowmik D, Jaryal AK, Deepak KK, *et al.* Renal transplantation normalizes baroreflex sensitivity through improvement in central arterial stiffness. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2013; **28**: 2645-55.
- 11 Kaur M, Lal C, Bhowmik D, Jaryal AK, Deepak KK, Agarwal SK. Reduction in augmentation index after successful renal transplantation. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2013; **17**: 134-9.
- 12 Hornum M, Clausen P, Idorn T, Hansen JM, Mathiesen ER, Feldt-Rasmussen B. Kidney transplantation improves arterial function measured by pulse wave analysis and endothelium-independent dilatation in uraemic patients despite deterioration of glucose metabolism. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2011; **26**: 2370-7.
- 13 Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 1996; **7**: 158-65.
- 14 Strozecki P, Adamowicz A, Kozłowski M, Włodarczyk Z, Manitius J. Progressive arterial stiffening in kidney transplant recipients. *Annals of Transplantation*. 2011; **16**: 30-5.
- 15 Opazo-Saez A, Kos M, Witzke O, Kribben A, Nürnberger J. Effect of new-onset diabetes mellitus on arterial stiffness in renal transplantation. *Transplant International*. 2008; **21**: 930-5.
- 16 Marechal C, Coche E, Goffin E, Dragean A, Schlieper G, Nguyen P, *et al.* Progression of coronary artery calcification and thoracic aorta calcification in kidney transplant recipients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012; **59**: 258-69.
- 17 Verbeke F, Van Biesen W, Peeters P, Van Bortel LM, Vanholder RC. Arterial stiffness and wave reflections in renal transplant recipients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2007; **22**: 3021-7.
- 18 Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney International*. 2000; **57**: 307-13.
- 19 Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 1999; **14**: 648-54.

- 20 Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, *et al.* Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation*. 2008; **85**: 209-16.
- 21 Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature*. 1992; **357**: 695-7.
- 22 Klee CB, Ren H, Wang X. Regulation of the calmodulin-stimulated protein phosphatase, calcineurin. *The Journal of Biological Chemistry*. 1998; **273**: 13367-70.
- 23 Tedesco D, Haragsim L. Cyclosporine: a review. *Journal of Transplantation*. 2012; **2012**: ID 230386.
- 24 Liu J, Farmer JD, Jr., Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell*. 1991; **66**: 807-15.
- 25 Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents and Actions*. 1976; **6**: 468-75.
- 26 Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, *et al.* Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*. 1978; **2**: 1323-7.
- 27 Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, *et al.* Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*. 1979; **2**: 1033-6.
- 28 European Multicentre Trial Group. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicentre trial. *Lancet*. 1983; **2**: 986-9.
- 29 Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *American Journal of Transplantation*. 2004; **4**: 378-83.
- 30 Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *American Journal of Transplantation*. 2004; **4**: 1289-95.

- 31 Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *American Journal of Transplantation*. 2011; **11**: 450-62.
- 32 Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Boshkos C, Stinson E, *et al.* The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney International*. 1988; **33**: 590-600.
- 33 Klintmalm GB, Iwatsuki S, Starzl TE. Nephrotoxicity of cyclosporin A in liver and kidney transplant patients. *Lancet*. 1981; **1**: 470-1.
- 34 Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2009; **4**: 481-508.
- 35 Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation*. 2004; **78**: 557-65.
- 36 Ducloux D, Motte G, Kribs M, Abdelfatah AB, Bresson-Vautrin C, Rebibou JM, *et al.* Hypertension in renal transplantation: donor and recipient risk factors. *Clinical Nephrology*. 2002; **57**: 409-13.
- 37 Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *American Journal of Transplantation*. 2002; **2**: 807-18.
- 38 Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, *et al.* Hypertension after kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004; **43**: 1071-81.
- 39 Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, Harati Y, Appel V, Gotto AM, Jr., *et al.* Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1989; **262**: 53-6.
- 40 Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Neumayer HH, Maes B, *et al.* Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2005; **5**: 1986-91.
- 41 Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation*. 2003; **75**: 1291-5.

- 42 Westhoff TH, Straub-Hohenbleicher H, Basdorf M, van der Giet S, Schmidt S, Offermann G, *et al.* Time-dependent effects of cadaveric renal transplantation on arterial compliance in patients with end-stage renal disease. *Transplantation*. 2006; **81**: 1410-4.
- 43 Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clinical Transplantation*. 2008; **22**: 1-15.
- 44 Larsen CP, Knechtle SJ, Adams A, Pearson T, Kirk AD. A new look at blockade of T-cell costimulation: a therapeutic strategy for long-term maintenance immunosuppression. *American Journal of Transplantation*. 2006; **6**: 876-83.
- 45 Alegre ML, Frauwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nature Reviews Immunology*. 2001; **1**: 220-8.
- 46 Sayegh MH, Turka LA. The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *The New England Journal of Medicine*. 1998; **338**: 1813-21.
- 47 Ippoliti G, D'Armini AM, Lucioni M, Marjeh M, Vigano M. Introduction to the use of belatacept: a fusion protein for the prevention of posttransplant kidney rejection. *Biologics: Targets & Therapy*. 2012; **6**: 355-62.
- 48 Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobert E, *et al.* Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *American Journal of Transplantation*. 2005; **5**: 443-53.
- 49 Grinyo JM, Budde K, Citterio F, Charpentier B. Belatacept utilization recommendations: an expert position. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2013; **12**: 111-22.
- 50 Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blancho G, *et al.* Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 2005; **353**: 770-81.
- 51 Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, *et al.* A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *American Journal of Transplantation*. 2010; **10**: 535-46.

- 52 Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, *et al.* A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *American Journal of Transplantation*. 2010; **10**: 547-57.
- 53 Larsen CP, Grinyo J, Medina-Pestana J, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Breshahan B, *et al.* Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation*. 2010; **90**: 1528-35.
- 54 Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, *et al.* Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2012; **12**: 210-7.
- 55 Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, *et al.* Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *American Journal of Transplantation*. 2012; **12**: 630-9.
- 56 Vincenti F, Blanco G, Durrbach A, Friend P, Grinyo J, Halloran PF, *et al.* Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2010; **21**: 1587-96.
- 57 Rostaing L, Vincenti F, Grinyo J, Rice KM, Bresnahan B, Steinberg S, *et al.* Long-term belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: results from the long-term extension of the BENEFIT study. *American Journal of Transplantation*. 2013; **13**: 2875-83.
- 58 Charpentier B, Medina Pestana JO, Del CRM, Rostaing L, Grinyo J, Vanrenterghem Y, *et al.* Long-term exposure to belatacept in recipients of extended criteria donor kidneys. *American Journal of Transplantation*. 2013; **13**: 2884-91.
- 59 Dobbels F, Wong S, Min Y, Sam J, Kalsekar A. Beneficial Effect of Belatacept on Health-Related Quality of Life and Perceived Side Effects: Results From the BENEFIT and BENEFIT-EXT Trials. *Transplantation*. 2014; **98**: 960-8.

- 60 Grinyo J, Charpentier B, Pestana JM, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Reyes-Acevedo R, *et al.* An integrated safety profile analysis of belatacept in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2010; **90**: 1521-7.
- 61 Martin ST, Powell JT, Patel M, Tsapepas D. Risk of posttransplant lymphoproliferative disorder associated with use of belatacept. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP*. 2013; **70**: 1977-83.
- 62 Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyo J, Neumayer HH, *et al.* Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation*. 2011; **91**: 976-83.
- 63 Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental, and clinical principles*. London: Hodder Arnold, 5., überarbeitete Auflage. 2005.
- 64 O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American Journal of Hypertension*. 2002; **15**: 426-44.
- 65 Weber T, Eber B, Zweiker R, Horn S, Sock S, Grüner P, *et al.* Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension*. 2008; **12**: 7-13.
- 66 Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, *et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006; **27**: 2588-605.
- 67 Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1995; **9**: 73-83.
- 68 Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Current Hypertension Reports*. 2008; **10**: 107-11.
- 69 Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, *et al.* Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*. 2007; **50**: 154-60.

- 70 Bramwell JC, Hill AV. The Velocity of the Pulse Wave in Man. *Proceedings of the Royal Society of London Series B, Containing Papers of a Biological Character*. Vol. 93. The Royal Society 1922.
- 71 Moens AI. Die Pulscurve. *Leiden: Brill* 1878.
- 72 Nürnberger J, Mitchell A, Wenzel RR, Philipp T, Schäfer RF. Pulswellenreflexion. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2003; **129**: 97-102.
- 73 Davies JI, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *Journal of Hypertension*. 2003; **21**: 463-72.
- 74 Baulmann J, Weber T, Mortensen K. Messmethoden der Arteriellen Gefäßsteifigkeit. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension*. 2010; **14**: 18-24.
- 75 Shadwick RE. Mechanical design in arteries. *The Journal of Experimental Biology*. 1999; **202**: 3305-13.
- 76 Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005; **25**: 932-43.
- 77 O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension*. 1995; **26**: 2-9.
- 78 McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, *et al*. Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; **46**: 1753-60.
- 79 Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, *et al*. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002; **105**: 1202-7.
- 80 Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002; **106**: 2085-90.

- 81 Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999; **33**: 1111-7.
- 82 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001; **37**: 1236-41.
- 83 Mitchell A, Opazo Saez A, Kos M, Witzke O, Kribben A, Nürnberger J. Pulse wave velocity predicts mortality in renal transplant patients. *European Journal of Medical Research*. 2010; **15**: 452-5.
- 84 Claes KJ, Heye S, Bammens B, Kuypers DR, Meijers B, Naesens M, *et al.* Aortic calcifications and arterial stiffness as predictors of cardiovascular events in incident renal transplant recipients. *Transplant International*. 2013; **26**: 973-81.
- 85 Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, *et al.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2006; **113**: 657-63.
- 86 Nichols W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *American Journal of Hypertension*. 2005; **18**: 3S-10S.
- 87 Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993; **21**: 1497-506.
- 88 Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2001; **18**: 374-80.
- 89 Brooks B, Molyneaux L, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; **22**: 1722-7.
- 90 Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005; **45**: 965-77.
- 91 Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, *et al.* Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005; **45**: 980-5.
- 92 Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension*. 2001; **38**: 1461-6.

- 93 Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, *et al.* Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007; **50**: 197-203.
- 94 Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Murgu JP, Pepine CJ, *et al.* Effects of age on ventricular-vascular coupling. *The American Journal of Cardiology*. 1985; **55**: 1179-84.
- 95 Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, *et al.* Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004; **109**: 184-9.
- 96 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*. 2009; **150**: 604-12.
- 97 White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clinical Chemistry*. 2010; **56**: 474-7.
- 98 Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, *et al.* Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *American Journal of Hypertension*. 2002; **15**: 445-52.
- 99 Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Goldsmith DJ. Acute effect of CyA A (Neoral) on large artery hemodynamics in renal transplant patients. *Kidney International*. 2005; **67**: 732-7.
- 100 Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*. 1989; **80**: 1652-9.
- 101 Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *European Heart Journal*. 1993; **14**: 160-7.
- 102 Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001; **38**: 932-7.

- 103 Savage MT, Ferro CJ, Pinder SJ, Tomson CR. Reproducibility of derived central arterial waveforms in patients with chronic renal failure. *Clinical Science*. 2002; **103**: 59-65.
- 104 Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006; **82**: 603-11.
- 105 Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Pfaff WW, *et al*. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation*. 2002; **73**: 1923-8.
- 106 Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, *et al*. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006; **113**: 664-70.
- 107 Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, *et al*. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005; **111**: 3384-90.
- 108 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, *et al*. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2007; **28**: 1462-536.
- 109 Strozecki P, Adamowicz A, Wlodarczyk Z, Manitius J. Factors associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Medical Science Monitor*. 2010; **16**: CR301-6.
- 110 Strozecki P, Adamowicz A, Wlodarczyk Z, Manitius J. The influence of calcineurin inhibitors on pulse wave velocity in renal transplant recipients. *Renal Failure*. 2007; **29**: 679-84.
- 111 Seckinger J, Sommerer C, Hinkel UP, Hoffmann O, Zeier M, Schwenger V. Switch of immunosuppression from cyclosporine A to everolimus: impact on pulse wave velocity in stable de-novo renal allograft recipients. *Journal of Hypertension*. 2008; **26**: 2213-9.
- 112 Joannides R, Monteil C, de Ligny BH, Westeel PF, Iacob M, Thervet E, *et al*. Immunosuppressant regimen based on sirolimus decreases aortic stiffness in

- renal transplant recipients in comparison to cyclosporine. *American Journal of Transplantation*. 2011; **11**: 2414-22.
- 113 Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, Siche JP, London GM, Mallion JM, *et al.* Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *Journal of Hypertension*. 1997; **15**: 1423-30.
- 114 Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension*. 2002; **39**: 1083-7.
- 115 Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, *et al.* Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *American Journal of Hypertension*. 2002; **15**: 24-30.
- 116 Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM*. 1999; **92**: 595-600.
- 117 Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, *et al.* Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006; **113**: 1213-25.
- 118 Ferro CJ, Savage T, Pinder SJ, Tomson CR. Central aortic pressure augmentation in stable renal transplant recipients. *Kidney International*. 2002; **62**: 166-71.
- 119 Nichols WW, Edwards DG. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2001; **6**: 5-21.
- 120 Murray BM, Paller MS, Ferris TF. Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney International*. 1985; **28**: 767-74.
- 121 Lanese DM, Conger JD. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *The Journal of Clinical Investigation*. 1993; **91**: 2144-9.
- 122 De Nicola L, Thomson SC, Wead LM, Brown MR, Gabbai FB. Arginine feeding modifies cyclosporine nephrotoxicity in rats. *The Journal of Clinical Investigation*. 1993; **92**: 1859-65.

- 123 Ruggenenti P, Perico N, Mosconi L, Gaspari F, Benigni A, Amuchastegui CS, *et al.* Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney International*. 1993; **43**: 706-11.
- 124 Morris ST, McMurray JJ, Rodger RS, Farmer R, Jardine AG. Endothelial dysfunction in renal transplant recipients maintained on cyclosporine. *Kidney International*. 2000; **57**: 1100-6.
- 125 Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindall RS, Ring S, *et al.* Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 1990; **323**: 693-9.
- 126 Wolf A, Trendelenburg CF, Diez-Fernandez C, Prieto P, Houy S, Trommer WE, *et al.* Cyclosporine A-induced oxidative stress in rat hepatocytes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997; **280**: 1328-34.
- 127 Archdeacon P, Dixon C, Belen O, Albrecht R, Meyer J. Summary of the US FDA approval of belatacept. *American Journal of Transplantation*. 2012; **12**: 554-62.
- 128 Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of Physiology*. 2000; **525 Pt 1**: 263-70.
- 129 Theilade S, Hansen TW, Rossing P. Central hemodynamics are associated with cardiovascular disease and albuminuria in type 1 diabetes. *American Journal of Hypertension*. 2014; **27**: 1152-9.
- 130 Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Bryniarski L, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Posnik-Urbanska A, *et al.* Fractional diastolic and systolic pressure in the ascending aorta are related to the extent of coronary artery disease. *American Journal of Hypertension*. 2004; **17**: 641-6.
- 131 Waddell TK, Dart AM, Medley TL, Cameron JD, Kingwell BA. Carotid pressure is a better predictor of coronary artery disease severity than brachial pressure. *Hypertension*. 2001; **38**: 927-31.
- 132 Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, *et al.* Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARe Dicomano Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; **51**: 2432-9.

- 133 First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 1994; **4**: S30-6.
- 134 Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*. 2001; **72**: 777-86.
- 135 United States Renal Data System (USRDS). Annual Data Report 2013: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2013; **2**: 291. Abgerufen am 31.04.2014 unter http://www.usrds.org/2013/pdf/v2_ch7_13.pdf.
- 136 Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*. 2005; **331**: 810-14.
- 137 Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JI, Christiaans MH, Vos PF, *et al.* Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2003; **14**: 1880-8.
- 138 Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, *et al.* Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 2007; **357**: 2562-75.
- 139 McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Glud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *American Journal of Transplantation*. 2006; **6**: 1578-85.
- 140 Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 1997; **63**: 977-83.
- 141 Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM, Jr., Smart FW, *et al.* A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine

- immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1999; **18**: 336-45.
- 142 Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 1999; **318**: 1104-7.
- 143 Opelz G, Döhler B. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation*. 2009; **87**: 795-802.
- 144 Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2001; **12**: 368-73.
- 145 Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Transplantation*. 2004; **4**: 583-95.
- 146 Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, *et al*. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *American Journal of Transplantation*. 2007; **7**: 1506-14.
- 147 Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, *et al*. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney International*. 2005; **67**: 2415-21.
- 148 Seibert F, Behrendt C, Schmidt S, van der Giet M, Zidek W, Westhoff TH. Differential effects of cyclosporine and tacrolimus on arterial function. *Transplant International*. 2011; **24**: 708-15.
- 149 Ferguson R, Grinyo J, Vincenti F, Kaufman DB, Woodle ES, Marder BA, *et al*. Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2011; **11**: 66-76.
- 150 Rostaing L, Massari P, Garcia VD, Mancilla-Urrea E, Nainan G, del Carmen Rial M, *et al*. Switching from calcineurin inhibitor-based regimens to a belatacept-

- based regimen in renal transplant recipients: a randomized phase II study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2011; **6**: 430-9.
- 151 Goring SM, Levy AR, Ghement I, Kalsekar A, Eyawo O, L'Italien G J, *et al.* A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tacrolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients. *Current Medical Research and Opinion*. 2014; **30**: 1473-87.
- 152 Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, Girerd XJ, Hoeks AP, Safar ME. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *Journal of Hypertension Supplement*. 1992; **10**: S87-91.
- 153 Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Legrain S, Girerd X. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension*. 1999; **34**: 889-92.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Julia Steltzer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Effekte von Belatacept und Cyclosporin A auf den zentralen Blutdruck und die arterielle Funktion nierentransplantierte Patienten“ 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 (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE – www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Berlin, den 25.03.2015

Julia Steltzer

11 Lebenslauf

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

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

12 Publikation und Anteilserklärung

Seibert FS, **Steltzer J**, Melilli E, Grannas G, Pagonas N, Bauer F, Zidek W, Grinyó J, Westhoff TH. Differential impact of belatacept and cyclosporine A on central aortic blood pressure and arterial stiffness after renal transplantation. *Clinical Transplantation*. 2014; **28**: 1004-9.

Julia Steltzer hatte folgenden Anteil an dieser Publikation:

- Patientenrekrutierung
- Erhebung der epidemiologischen Daten
- Durchführung eines Teils der Messungen

Prof. Dr. med. Timm H. Westhoff

Berlin, den 25.03.2015

Julia Steltzer

13 Danksagung

Zunächst möchte ich Prof. Dr. med. Timm H. Westhoff danken, für die Überlassung des Promotionsthemas und für die große Unterstützung bei der Datenerhebung und der Erstellung der Dissertation trotz der inzwischen großen Entfernung. Außerdem möchte ich Dr. med. Felix Seibert danken, der mich in die Durchführung der Messungen einführte und dessen Arterien dabei zu Übungszwecken für die eine oder andere Messrunde erhalten mussten. Danke für den anregenden Austausch und die prompte Beantwortung meiner Mails sogar aus der Hängematte am anderen Ende der Welt! Mein Dank gilt auch Simone Voigt, deren Warmherzigkeit unser Labor zu einem angenehmen Aufenthaltsort für Mitarbeiter und Patienten gemacht hat und die stets ein offenes Ohr und einen Tee für mich und meine Mitdoktoranden hatte. Nicht unerwähnt lassen möchte ich auch Anna-Maria Hobrecht, die mir trotz ihrer anstrengenden Arbeit und der stets knappen Zeit immer das Gefühl gegeben hat, willkommen zu sein und wichtige Arbeit zu leisten. Ihr freundliches Wesen prägt die Atmosphäre der Transplantationsambulanz auf besondere Weise. Ganz besonders danke ich Jens Neuhaus, dessen immerwährender Unterstützung ich mir in mehr als nur einer Hinsicht bei allen Schritten des Arbeitsprozesses sicher sein konnte. Danke für dein großes Interesse, die anregenden Gespräche und das Korrekturlesen der Dissertation. Zuletzt möchte ich meiner Familie danken. Danke, dass ich mich immer auf euch verlassen kann.

Berlin, den 25.03.2015

Julia Steltzer